



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 08 350.2

Anmeldetag: 27. Februar 2003

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung der enantiomeren Formen
von cis-konfigurierten 1,3-Cyclohexandiol-Derivaten

IPC: C 12 P, C 07 B, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Agurke

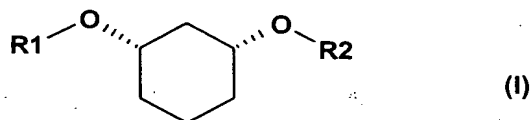
Beschreibung

5

Verfahren zur Herstellung der enantiomeren Formen von cis-konfigurierten 1,3-Cyclohexandiol-Derivaten

- 10 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung chiraler, nicht-racemischer, cis-konfigurierter 1,3-disubstituierter Cyclohexanole der

Formel (I)



- 15 Unterschiedlich substituierte cis-konfigurierte 1,3-disubstituierte Cyclohexan-Derivate (Verbindungen der Formel (I) mit $R^1 \neq R^2$,) sind zentrale Bausteine bzw. Vorstufen der in der PCT/EP 02/09221 (AVE D-2001/A053) beschriebenen Arzneimittelwirkstoffe, die sich generell zur Therapie von Lipidstoffwechselstörungen, von Typ II Diabetes und von Syndrom X u.a. eignen .

20

- Die in der Patentanmeldung PCT/EP 02/09221 beschriebenen Synthesen der nicht-racemischen, cis-konfigurierten 1,3-Cyclohexan-Derivate kommen als technische Verfahren nicht in Betracht: So sind beispielsweise Alkylierungen mit NaH/DMF im multi-kg-Maßstab nicht sicher durchführbar (C&EN, September 13, 1982,5).
- 25 Weiterhin erfordert die Alkylierung nach der Bu_2SnO -Methode im Technikums-Maßstab einen unakzeptabel hohen Aufwand; die Abtrennung der Zinn-Verbindungen aus dem gewünschten Produkt ist auch bei Anwendung chromatographischer Trennmethode sehr schwierig und meist nicht vollständig. Die Entsorgung der Zinn-Verbindungen ist ein weiteres Problem bzw. ein Kostenfaktor.
- 30 Die Trennung der Enantiomeren (Racematspaltung) per Chromatographie an chiraler Phase ist ebenfalls aufwendig und zu teuer. Darüber hinaus ist es für die

chromatographische Enantiomerentrennung erforderlich, dass die racemische Verbindung in guter chemischer Reinheit vorliegt, was sich vielfach nur durch eine zusätzliche, vorgeschaltete Chromatographie erreichen lässt.

- 5 Andere, in der Literatur beschriebene, Methoden der Synthese von cis-1,3-Cyclohexandiolbausteinen bzw. Derivaten, wie z. B. die Öffnung von Epoxycyclohexanen (P. Crotti, V. Di Bussolo, L. Favero, M. Pineschi, F. Marianucci, G. Renzi, G. Amici, G. Roselli, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7513-7524 und zit. Lit.) oder die Metall-katalysierte Hydroborierung von Cyclohexen-Derivaten (J. A. Brinkmann, 10 T. T. Nguyen, J. R. Sowa, Jr., *Org. Lett.* **2000**, 2, 981-983; C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1370-1371) sind bezüglich der Regio- und der Stereoselektivität überwiegend unbefriedigend. Die Gesamtstufenzahl ist darüberhinaus deutlich höher. Als technische Prozesse kommen sie daher nicht in Frage.
- 15 Die Synthese von cis-1,3-Cyclohexandiolderivaten ausgehend von cis, cis-1,3,5-Cyclohexantriol bzw. cis, cis-1,3,5-Cyclohexantriol-Derivaten (L. Dumortier, M. Carda, J. Van der Eycken, G. Snatzke, M. Vandewalle, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 789-792; H. Suemune, K. Matsuno, M. Uchida, K. Sakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 297-306) sind ebenfalls aufgrund der hohen Stufenzahl sehr 20 aufwendig und unökonomisch und daher für eine technische Anwendung ungeeignet. Auch die enzymatische Umsetzung des cis/trans-Gemisches von 1,3-Cyclohexandiol mit S-Ethyl-thiooctanoat kommt als technischer Prozess nicht in Betracht. Abgesehen von der kaum vermeidbaren Geruchsbelästigung beim Umgang mit den Schwefelverbindungen und der Tatsache, dass zur Erzielung des erforderlichen 25 Umsatzes das freiwerdende Ethanthiol kontinuierlich entfernt werden muss, führt die beschriebene Reaktion zu einer Mischung von 9 isomeren Formen bzw. Derivaten von Cyclohexandiol, nämlich den nicht umgesetzten Isomeren (S,S)-Diol, (R,R)-Diol und (R,S)-Diol, weiterhin den monoacylierten Produkten (S,S)-Monooctanoat, (R,R)-Monooctanoat und (R,S)-Monooctanoat, und drittens der Gruppe der diacylierten 30 Produkte (S,S)-Diocanoat, (R,R)- Diocanoat und (R,S)- Diocanoat. Das optisch aktive, monoacylierte, cis-konfigurierte (R,S)-Monooctanoat nimmt in der Fraktion der monoacylierten Cyclohexandiole nur einen Anteil von etwa 12 % ein. Eine im

präparativen Maßstab durchführbare Herstellung und Isolierung dieses Produktes ist nicht beschrieben, kann aber angesichts der Mengenverhältnisse und des

geschilderten Trennproblems nicht ökonomisch sein. Darüber hinaus ist bekannt,

dass partiell acylierte Di- bzw. Polyhydroxyverbindungen zu Acylgruppen-

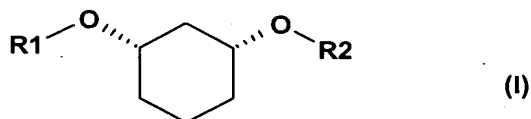
- 5 Wanderungen neigen. Tritt dieser Fall z. B. im Verlauf der Reinigung des (R,S)-Monooctanoats (z. B. bei der Chromatographie an Kieselgel oder bei wäßrigen Extraktionen) oder im Verlauf einer sich anschließenden Reaktion (z. B. während der Alkylierung der freien Hydroxygruppe) ein, so führt dies zu einer deutlichen Verminderung der optischen Reinheit bzw. zur Racemisierung.

- 10 Die cis-konfigurierten (R,S)-Diole bzw. die diacylierten (R,S)-Verbindungen sind optisch nicht aktiv und daher nicht von Interesse.

Ziel der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zu entwickeln, dass die genannten Nachteile nicht aufweist.

15

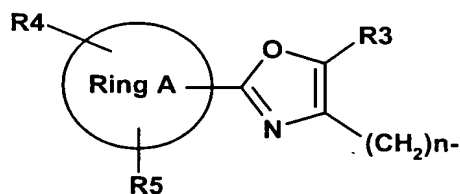
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung chiraler, nicht racemischer Verbindungen der Formel I



20

mit:

R1



25

worin bedeuten:

Ring A Phenyl, 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C₃-C₈)-Cycloalkyl;

5 R3 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;

R4, R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, OCF₂H, OCF₂-CF₃, OCF₂-CHF₂, SCF₃, O-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-Alkyl;

n 1 bis 3;

und

15 R² (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, S, SO oder SO₂ ersetzt sein können, und Alkyl ein bis dreifach substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-Benzoxo, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, Tetrazol oder Indol und (C₆-C₁₀)-Aryl, die beide wiederum durch F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-Benzoxo, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder Tetrazol substituiert sein kann, oder;

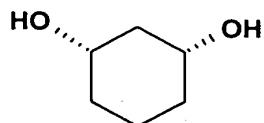
25 R² eine OH-Schutzgruppe (SG), wie z.B. Benzyloxymethyl, Benzyl, para-Methoxybenzyl oder tert.-Butyl-dimethylsilyl;

dadurch gekennzeichnet, dass man

A)

a) Alkylierung (Alk-R2 / Alk-SG)

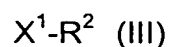
cis-1,3-Cyclohexandiol der Formel (II)



(II)

5

mit einer Verbindung der Formel (III)

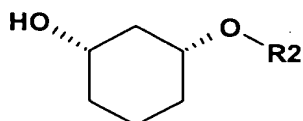


10

worin R² wie oben definiert ist und

X¹ für Cl, Br, I, OMs (O-Mesyl), OTs (O-Tosyl), OTf (O-Triflat) steht;

15 in Gegenwart von Basen in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt zu einer racemischen Verbindung der Formel (IV),



(IV)

20

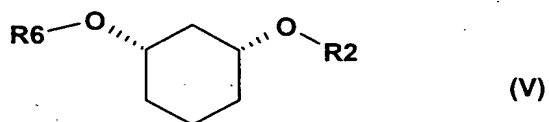
worin R² wie oben definiert ist,

b1) Enzymatische Esterbildung (EB) + Trennung (T)

25

die erhaltenen Verbindungen der Formel (IV) einer stereoselektiven enzymatischen Esterbildung (EB) unterwirft, wobei die Alkohole in einem organischen Lösungsmitteln wie z. B. Dichlormethan mit einem Acyldonor, wie z.B. einem

Vinylester $R_6-O-CH=CH_2$ oder einem Säureanhydrid R_6-O-R_6 , worin R_6 wie oben definiert ist, und dem Enzym versetzt und die resultierende Mischung bei -20 bis 80 °C gerührt werden und nach Ablauf der Reaktion das eine Stereoisomere als Ester der Formel (V)



worin

10 R^6 $C(=O)-(C_1-C_{16})$ -Alkyl, $C(=O)-(C_2-C_{16})$ -Alkenyl, $C(=O)-(C_3-C_{16})$ -Alkynyl, $C(=O)-(C_3-C_{16})$ -Cycloalkyl, wobei ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein und substituiert sein können mit 1-3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Phenyl und $CO-O(C_1-C_4)$ -Alkyl, $CO-O(C_2-C_4)$ -Alkenyl, die wiederum substituiert sein können mit 1-3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, CF_3 bedeutet, und

15

R_2 wie oben definiert ist,

und das andere Stereoisomere unverändert als Alkohol der Formel (IV) vorliegt, und daher durch Ausnutzung ihrer unterschiedlichen chemischen bzw. physikochemischen Eigenschaften (z. B. R_f -Werte oder Löslichkeitsunterschiede in Wasser oder anderen Lösungsmitteln) voneinander trennen lassen (Trennung T), z. B. durch einfache Chromatographie an Kieselgel, durch Extraktion (z. B. Heptan / Methanol oder org. Lösungsmittel/Wasser) oder aber durch eine weiterführende chemische Folgereaktion z. B. des Alkohols, an der der Ester nicht teilnimmt,

20

25

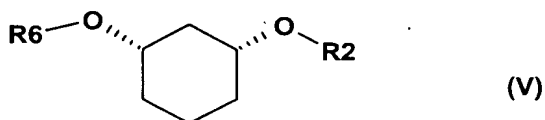
oder

b2) Enzymatische Esterspaltung [= Chemische Veresterung (CV) + Enzymatische Spaltung (ES)] + Trennung (T)

30

die erhaltenen Verbindungen der Formel (IV) einer stereoselektiven enzymatischen Esterspaltung unterwirft, wobei die racemischen Alkohole zunächst durch chemische Veresterung (CV), z. B. mittels Säurechloriden R6-Cl oder Säureanhydriden R6-O-

5 R6 in Gegenwart von Basen wie z. B. Triethylamin in die racemischen Ester der Formel (V)



10 worin R6 und R2 wie oben definiert sind,

überführt werden, die dann zur Durchführung der stereoselektiven enzymatischen Esterspaltung (ES) in homogenen oder heterogenen, wässrigen, wässrig-organischen oder organischen Medien aufgenommen und in Gegenwart eines

15 Enzyms im Falle der Hydrolyse mit Wasser und im Falle der Alkoholyse mit einem Alkohol wie z. B. n-Butanol bei einer Temperatur von 10 - 80 °C zur Reaktion gebracht werden, nach deren Ablauf das eine Stereoisomere als Alkohol der Formel (IV) und das andere unverändert als Ester der Formel (V) vorliegt und somit wie unter b1) beschreiben voneinander getrennt werden können, wobei

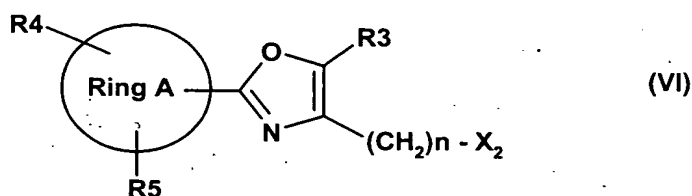
20 die als Alkohol anfallenden Enantiomere der Formel (IV) wie unter d) beschrieben weiter verarbeitet werden, oder

c) Chemische Hydrolyse (CH)

25 die als Ester anfallenden Enantiomere der Formel (V) zu chemisch enantiomeren Alkoholen nach bekannten Verfahren verseift und

d) Alkylierung (Alk-R1)

weiter mit Verbindungen der Formel (VI)



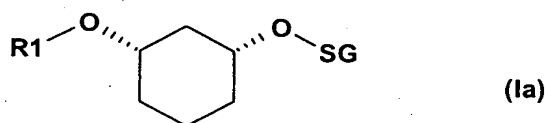
- 5 worin
 Ring A, R3, R4, R5 und n wie oben definiert sind und

X^2 Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf bedeutet;

- 10 in Gegenwart von Basen in einem geeigneten Lösungsmittel zu den Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden, und

e) Abspaltung der Schutzgruppe SG (AbSG)

- 15 falls R2 für eine OH-Schutzgruppe (SG) steht wie oben und R2 definiert, die Verbindungen der Formel (Ia)

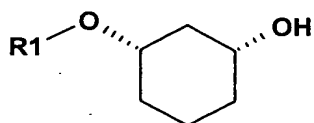


- 20 worin R1 und SG wie oben definiert sind,

durch Abspaltung der Schutzgruppe nach bekannten Verfahren, wie z. B. Abspalten von SG = Benzyloxymethyl oder SG = Benzyl durch Hydrierung an Pd/C, oder Abspalten von SG = para-Methoxybenzyl mit beispielsweise DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinon), oder Abspalten von SG = tert.-Butyl-dimethylsilyl z. B. mit Bu₄NF,

- 25

in Verbindungen der Formel (VII)

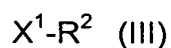


(VII)

5 worin R1 wie oben definiert ist, überführt,

f) Alkylierung (Alk-R2)

die anschließend mit Verbindungen der Formel (III),



worin X1 und R2 wie oben definiert sind,

15

in Gegenwart von Basen in einem geeigneten Lösungsmittel zu Verbindungen der Formel (I), dem Produkt bzw. der enantiomeren Form, umgesetzt werden,

20 wobei es auch möglich ist die Reihenfolge der einzelnen Reaktionsschritte wie vorstehend unter A) beschrieben:

A) $\text{Alk-R2} \rightarrow \text{EB+T} / \text{CV} + \text{ES} + \text{T} \rightarrow \text{CH} \rightarrow \text{Alk-R1} \rightarrow \text{AbSG} \rightarrow \text{Alk-R2}$
 $\rightarrow \text{Produkt/enantiomere Form}$

25

zu ändern in:

B) $\text{Alk-R1} \rightarrow \text{EB+T} / \text{CV+ES+T} [\rightarrow \text{CH}] \rightarrow \text{Alk-R2} [\rightarrow \text{AbSG} \rightarrow \text{Alk-R2}] \rightarrow$
 Produkt/enantiomere Form

oder

5 C) $\text{Alk-SG} \rightarrow \text{EB+T} / \text{CV+ES+T} \rightarrow \text{CH} \rightarrow \text{Alk-R2} \rightarrow \text{AbSG} \rightarrow \text{Alk-R1} \rightarrow$
 Produkt/enantiomere Form

oder

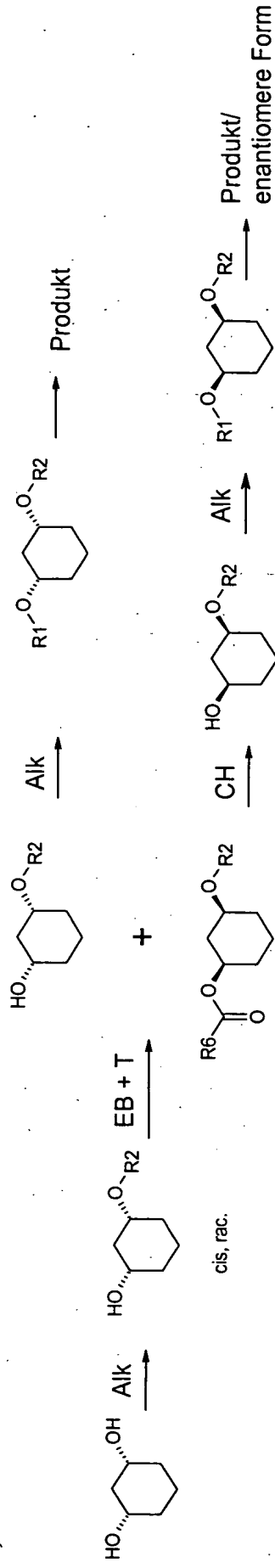
D) $\text{Alk-SG} \rightarrow \text{EB+T} / \text{CV+ES+T} \rightarrow \text{Alk-R1} \rightarrow \text{AbSG} \rightarrow \text{Alk-R2} \rightarrow$
 Produkt/enantiomere Form.

Nachfolgend sind mögliche Verfahrensvarianten in den Schemata I bis IV
 dargestellt:

Schema I

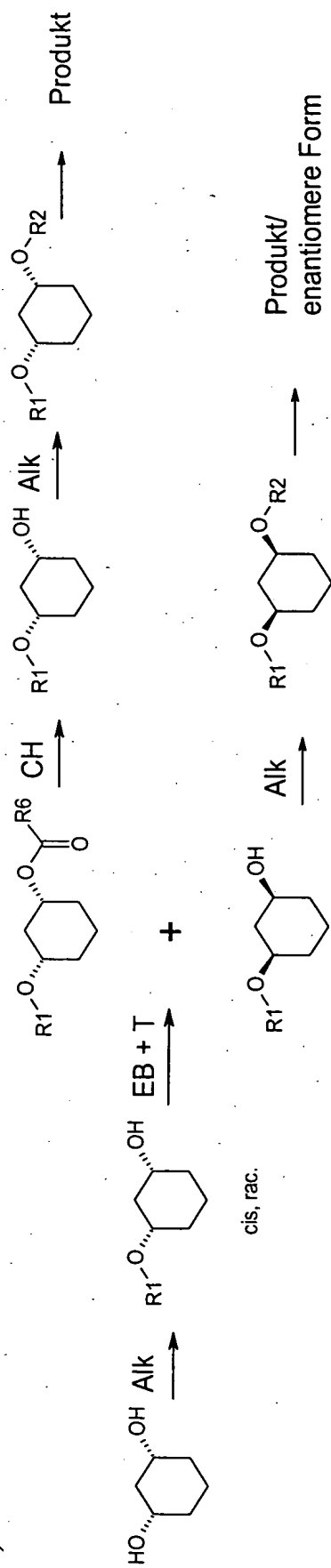
11

a)

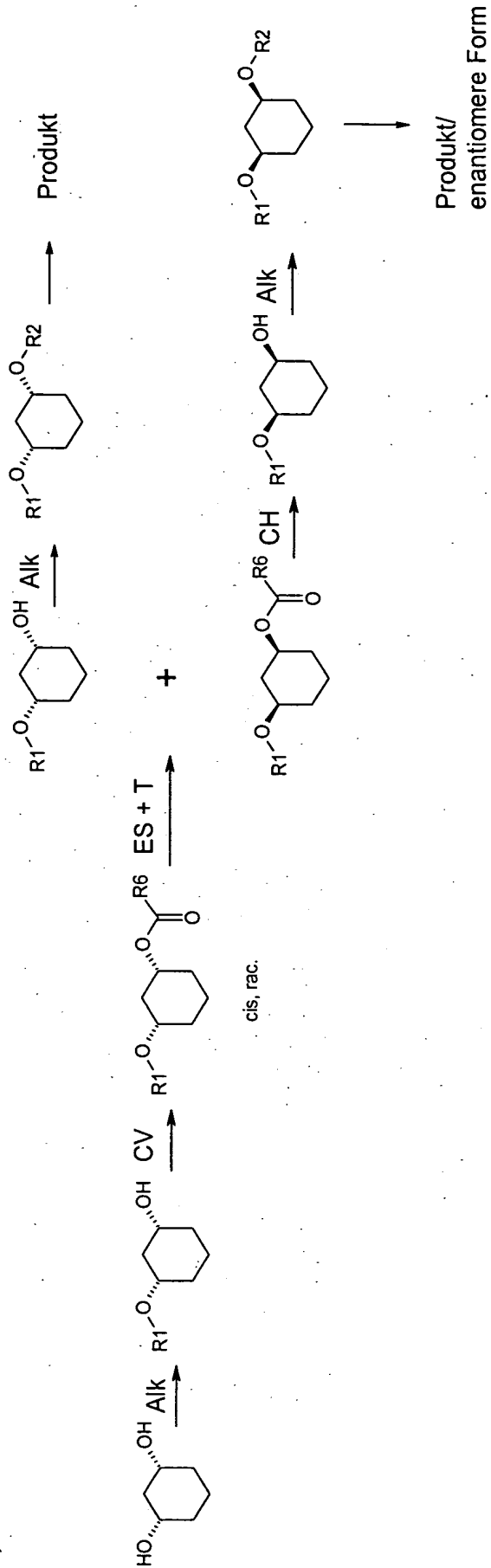


Schema II

a)



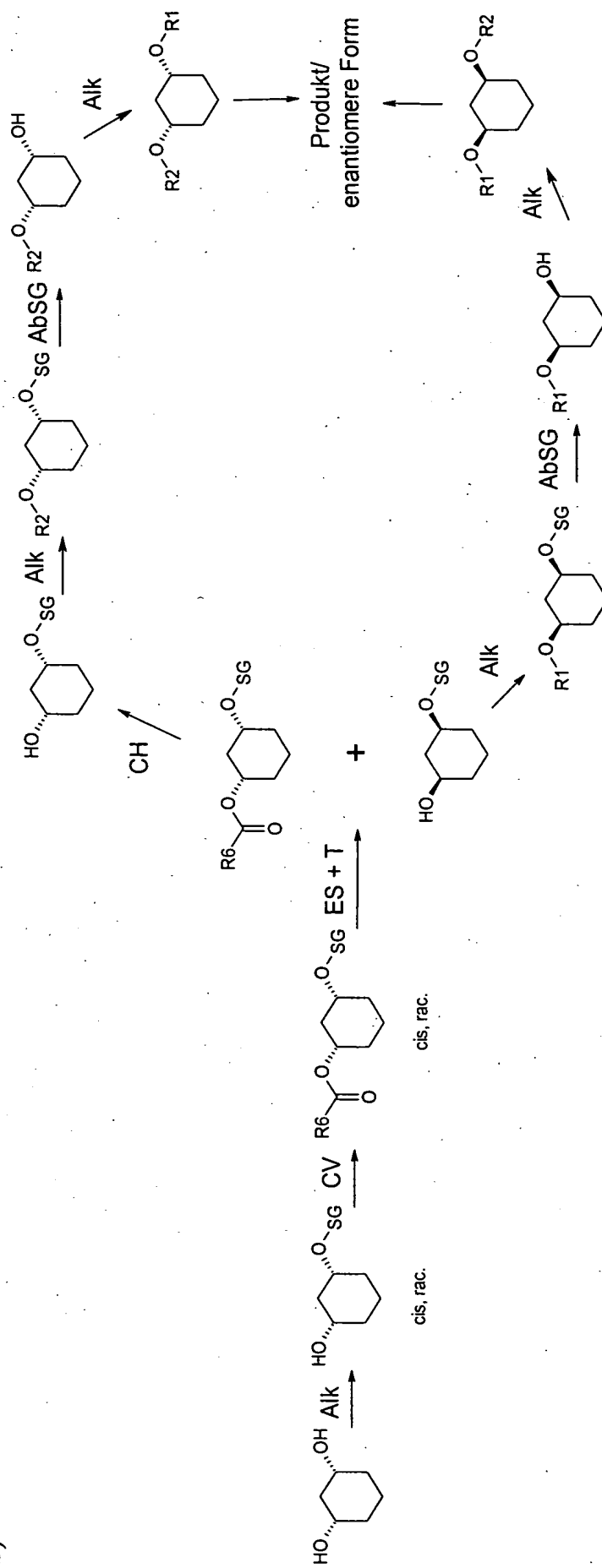
(a)



Schema IV

16

b)

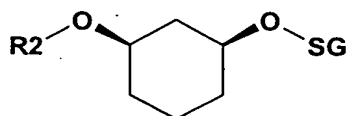


Das erfindungsgemäße Verfahren ist ökonomisch, einfach und schnell. Das Verfahren vermeidet das Risiko der Acylgruppenwanderung vollständig, es erfordert keine äquimolaren Mengen optisch reiner Ausgangs- oder Hilfsstoffe, keine teuren Reagenzien, keine Racematspaltung durch Chromatographie an chiralen Phasen, keine unverhältnismäßig großen Lösungsmittelmengen und keine kostenintensiven Arbeitsschritte.

Der für Racematspaltungen typische Verlust von 50 % kann durch Verwendung beider Enantiomere und Änderung der Reihenfolge der Alkylierungen vermieden werden. Bevorzugt ist das sogenannte enantiokonvergente Verfahren (siehe Schema IV oder Verfahren C) und D)), bei dem man z. B. wie folgt vorgeht:

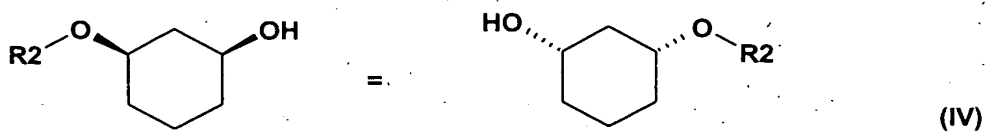
Alkylierung von cis-1,3-Cyclohexandiol der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III), wobei R₂ als SG so gewählt wird, dass SG im Verlauf der späteren Synthese wieder leicht und selektiv abgespalten werden kann, SG ist also z. B.

Benzyl, oder para-Methoxybenzyl oder tert.-Butyl-dimethylsilyl, die erhaltene Verbindung der Formel (IV) einer stereoselektiven enzymatischen Esterbildung oder Esterspaltung (s. o.) unterwirft und nach der erfolgten Trennung von nicht umgesetztem Alkohol und Ester beide getrennt und auf verschiedenen Wegen in das gleiche optische reine Produkt überführt, indem man den Alkohol (wie im ersten Teil beschrieben) z. B. mit einer Verbindung der Formel (VI) zu einer Verbindung der Formel (Ia) umsetzt, diese dann durch Abspaltung der Gruppe SG zu einer Verbindung der Formel (VII) umsetzt, und diese dann mit einer Verbindung der Formel (III), mit R₂ wie im Produkt gewünscht, zu einer Verbindung der Formel (I) umsetzt, dagegen den isomeren Ester durch einfache Esterspaltung in eine Verbindung der Formel (IV) überführt, und diese dann erst mit einer Verbindung der Formel (III), mit R₂ wie im Produkt gewünscht, zu einer Verbindung der Formel (IX) umsetzt,

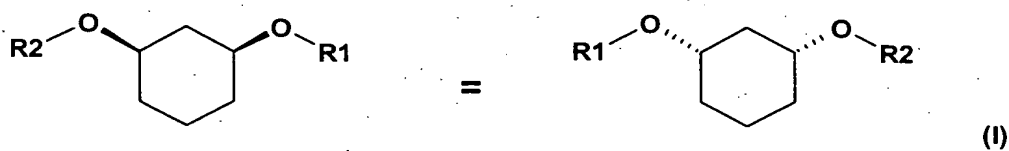


(IX)

diese dann durch Abspaltung der Gruppe SG zu einer Verbindung der Formel (IV)

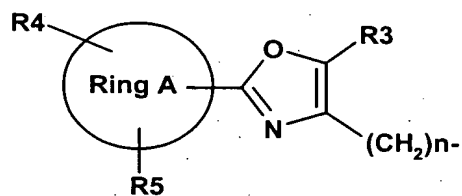


umsetzt, und diese dann mit einer Verbindung der Formel (VI), zu einer Verbindung der Formel (I) umsetzt.



Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), worin stehen:

15 R1 für



mit

Ring A Phenyl, 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, annellierter/bicyclischer 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C₃-C₈)-Cycloalkyl;

R3 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;

R4, R5 H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

n 1 bis 2;

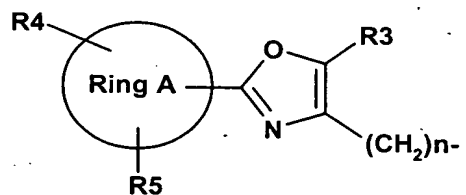
5 R2 (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, S, SO oder SO₂ ersetzt sein können, und Alkyl ein bis dreifach substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-Benzoyl, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, Tetrazol oder Indol und (C₆-C₁₀)-Aryl, die beide wiederum durch F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-Benzoyl, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder Tetrazol substituiert sein kann,

15 und

X¹ aus der Gruppe Cl, Br, I, OMs, OTs.

20 Besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), worin stehen:

R1 für



25

mit
Ring A Phenyl;

R3 (C₁-C₄)-Alkyl;

R4, R5 H, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl;

5 n 1;

R2 (C₁-C₄)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch O ersetzt sein können, und Alkyl ein oder zweifach substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-Benzoxo, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, Tetrazol oder Indol und (C₆-C₁₀)-Aryl, die beide wiederum durch F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-Benzoxo, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder Tetrazol substituiert sein kann,

und

X¹ aus der Gruppe Cl, Br, I.

Die Alkylreste in den Substituenten R2, R3, R4 und R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Unter einem heteroaromatischen Ring werden sowohl mono- als auch bicyclische ringe verstanden mit maximal 4 Heteroatome, insbesondere solche, die bis zu 4 Stickstoffatome und/oder 1 Sauerstoff bzw. 1 Schwefelatom enthalten, wie z.B.: Furan, Thiophen, Thiazol, Oxazol, Thiadiazol, Triazol, Pyridin, Triazin, Chinolin, Isochinolin, Indol, Benzothiophen, Benzofuran, Benzotriazol. Aromatische Ringe können mono- oder bicyclisch und auch anneliert sein, wie z.B. Naphthyl, Benzo[1,3]dioxol, Dihydro-benzo[1,4]-dioxin.

Die racemischen, cis-konfigurierten 1,3-Cyclohexan-Derivate der Formel (IV) und der Formel (VII) werden durch Mono-Alkylierung von cis-Cyclohexandiol (Verbindung der Formel II) hergestellt, können aber auch durch reduktive Öffnung

- 5 entsprechender Acetale (R. Hunter et al., *J. Org. Chem.* **1993**, *85*, 6756), weiterhin durch sogenannte reduktive Etherbildung, ausgehend von Silylethern und Aldehyden bzw. Ketonen (J. S. Bajwa, X. Jiang, J. Slade, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6709-6713) hergestellt werden.

- 10 Die Alkylierungsreagenzien der Formel III sind kommerziell erhältlich oder können nach literaturbekannten Methoden z. B durch radikalische Seitenkettenhalogenierung (s. Literatur-Übersicht R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, S. 313, 1989 VCH Publishers, Inc.) oder aus den Alkoholen bzw. daraus herstellbaren Derivaten (s. Literatur-Übersicht R. C. Larock, 15 *Comprehensive Organic Transformations*, S. 353-363., 1989 VCH Publishers, Inc.) hergestellt werden.

Die Alkylierungsreagenzien der Formel (VI) bzw. die Alkohole $X^2 = OH$, die als Vorstufen dienen können, sind kommerziell erhältlich oder können nach

- 20 literaturbekannten Methoden hergestellt werden [a). *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed.: A. Weissberger, E. C. Taylor): Oxazoles (Ed.: I. J. Turchi); b). Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl 4. Auflage, Heterene III, Teilband 1; c) I. Simit, E. Chindris, *Arch. Pharm.* **1971**, *304*, 425; d). Y. Goto, M. Yamazaki, M. Hamana, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19* (10), 2050-2057].

25

- Die Alkylierungsreagenzien der Formel III und VI werden in Gegenwart von Basen mit 1,3-Cyclohexandiol bzw. 1,3-Cyclohexandiolderivaten umgesetzt. Geeignete Basen sind beispielsweise Hydroxide wie KOH, Carbonate wie Cs_2CO_3 , Alkoholate wie KOTBu sowie Verbindungen wie LDA, BuLi, LiHMDS, KH, NaH und NaHMDS. 30 Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise THF, MTBE, DME, NMP, DMF.

Zur Racematspaltung der Alkohole werden diese in organischen Lösungsmitteln wie z. B. Dimethoxyethan (DME), Methyl-tert.-Butylether (MTBE), Diisopropylether (DIPE), THF, n-Hexan, Cyclohexan, Toluol, Chlorbenzol, Aceton, Dimethylformamid (DMF), Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan und tert.-Butanol aufgenommen,
 5 Acyldonoren wie Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinylbutyrat, 2,2,2-Trifluorethyl-2H,2H-perfluordecanoat, Ethoxyvinylacetat, p-Nitro- oder p-Chlorphenylacetat, Oximester, Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid, Bernsteinsäureanhydrid, Glutarsäureanhydrid, iso-Valeriansäure-anhydrid, 2,2,2-Trichlorethylbutyrat, 2,2,2-Trifluorethyl-2H,2H-perfluordecanoat werden zugesetzt und die Reaktionsmischung wird anschließend
 10 mit einem geeigneten Enzym versetzt und bei -20 bis 80 °C gerührt. Der Anteil an Cosolvens in der Lösung liegt vorzugsweise bei 10-90 %, ggf. ist es aber auch vorteilhaft die enzymatische Reaktion in reinem Acyldonor, z. B. Vinylacetat, ohne Cosolvens durchzuführen.

15 Zur Racematspaltung der Esterderivate, z. B. Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- oder Glutaryl-, werden diese in homogenen oder heterogenen, wässrigen, wässrig-organischen oder organischen Medien in Gegenwart eines geeigneten Enzyms einer stereoselektiven Hydrolyse oder Alkoholyse (z. B. mit n-Butanol) bei einer
 20 Temperatur von 10 - 80 °C gegebenenfalls in Gegenwart von Cosolventien (s. o.) und eines Puffers unterworfen, wobei die Reaktionsmischung vorzugsweise 2 - 50 Gew.-% Ester enthält.

Die Herstellung der oben genannten Esterderivate kann nach literaturbekannten
 25 Methoden erfolgen, beispielsweise durch Umsetzung des Alkohols mit Säurechloriden wie Acetylchlorid oder Anhydriden wie Acetanhydrid, in Gegenwart eines Amins, wie z. B. Triethylamin oder Pyridin (s. Literatur-Übersicht R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, S. 978, 1989 VCH Publishers, Inc.)

30 Nach Beendigung der Reaktion lassen sich die Produkte bzw. die Enantiomeren auf einfache Weise trennen, z. B. durch Extraktion nach literaturbekannten Methoden

[a). T. Yamano, F. Kikumoto, S. Yamamoto, K. Miwa, M. Kawada, T. Ito, T. Ikemoto, K. Tomimatsu, Y. Mizuno, *Chem. Lett.* **2000**, 448; b). B. Hungerhoff, H.

Sonnenschein, F. Theil, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1781] oder durch Anwendung chromatographische Methoden.

- 5 Eine weitere Methode besteht darin, nach Ablauf der enzymatischen Reaktion die Wasserlöslichkeit des verbleibenden Alkohols durch Derivatisierung, z. B. durch Acylierung mit cyclischen Anhydriden, wie z. B. mit Glutarsäureanhydrid, oder durch Überführung in einen Cholinester [a). H. Kunz, M. Buchholz, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2145; b.) M. Schelhaas, S. Glomsda, M. Hänsler, H.-D. Jakubke, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 82] deutlich zu erhöhen und so eine Trennung von den wasserun- bzw. schlechtlöslichen Estern durch Extraktion zu erreichen. Nach der Trennung lässt sich die Derivatisierung der Alkohole durch chemische oder enzymatische Verseifung wieder rückgängig machen.

- Eine besonders interessante Möglichkeit zur Trennung der Enantiomeren besteht darin, im Falle der enzymatischen Acylierung den Acyldonor so zu wählen, dass das acylierte Enantiomere deutlich besser wasserlöslich ist als der nicht umgesetzte Alkohol. Geeignete Acyldonoren sind beispielsweise cyclische Anhydride wie Bernsteinsäureanhydrid. Nach Ablauf der enzymatischen Acylierung trägt das Acylierungsprodukt eine freie Carboxylgruppe, die eine schnelle Abtrennung des Produktes durch wässrige Extraktion im Basischen, zum Beispiel mit ges. wässriger NaHCO_3 -Lösung, ermöglicht.

- Bei der enzymatischen Racematspaltung durch Esterspaltung geht man vorzugsweise so vor, dass man einen Ester der Formel (I), beispielsweise mit $\text{R}^1 = \text{COCH}_3$, COCH_2CH_3 oder $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ in einer wasser- oder alkoholhaltigen Lösung mit einer Esterase oder Lipase versetzt und rührt. Es kann vorteilhaft sein, die genannte Lösung zu puffern, z. B. mit Phosphat- oder TRIS [= Tris-(hydroxymethyl)-methylamin]-Puffer. Der Zusatz kann z. B. 0.01-1.0 molar sein. Ein günstiger Pufferbereich ist pH 5-10.

- Als Enzyme werden bevorzugt Hydrolasen aus Säugetierlebern, wie z. B. Lipase aus Schweinepankreas (Fluka) oder aus Mikroorganismen, wie beispielsweise Lipase B

aus *Candida antarctica* (Roche Diagnostics), Lipase OF aus *Candida rugosa* (Meito Sangyo), Lipase SL aus *Pseudomonas cepacia* (Meito Sangyo), Lipase L-10 aus *Alcaligenes spec.* (Roche Diagnostics), und Lipase QL aus *Alcaligenes spec.* (Meito Sangyo), eingesetzt. Handelt es sich bei den eingesetzten Estern um

- 5 Glutarsäurederivate, wie z. B. Glutarsäure-mono-(3-benzyloxy-cyclohexyl)-ester kann es vorteilhaft sein anstelle der oben genannten Lipasen die Glutaryl-7-ACA-Acylase (Roche Diagnostics) zu verwenden.

Besonders bevorzugt ist Lipase B aus *Candida antarctica* (Roche Diagnostics), wobei es vorteilhaft sein kann, das freie Enzym oder eine immobilisierte Form des
10 Enzyms, z. B. eines der drei zur Zeit kommerziell erhältlichen Produkte, zu verwenden.

Jedes der genannten Enzyme kann in freier oder in immobilisierter Form (Immobilized Biocatalysts, W. Hartmeier, Springer Verlag Berlin, 1988) eingesetzt
15 werden. Die Enzymmenge wird in Abhängigkeit von der Reaktionsgeschwindigkeit bzw. von der angestrebten Reaktionszeit und von der Art des Enzyms (z. B. frei oder immobilisiert) frei gewählt und ist durch einfache Vorversuche leicht zu bestimmen.

Die Wiedergewinnung des Enzyms kann durch Gefriertrocknung erfolgen. Die Abtrennung (und ggf. spätere Wiederverwendung) des Enzyms kann durch
20 Immobilisierung erleichtert werden.

Durch geeignete Reaktionsführung gelingt es immer, zumindest ein Enantiomeres optisch rein zu erhalten. Strebt man optisch reinen Ester an, sollte der Umsatz im Falle einer enzymatischen Esterbildung unter (oder gleich) 50 % sein, im Falle einer
25 enzymatischen Hydrolyse oder Alkoholyse über (oder gleich) 50 % sein. Strebt man optisch reinen Alkohol an, sollte der Umsatz im Falle einer enzym-katalysierten Esterbildung über (oder gleich) 50 % sein, im Falle einer Hydrolyse oder Alkoholyse unter (oder gleich) 50 % sein.

Die Umsatzbestimmung der enzymatischen Reaktion erfolgte entweder per HPLC
30 direkt aus der Reaktionsmischung oder durch Berechnung aus den optischen Reinheiten der Reaktionsprodukte (Ester und Säure), die ebenfalls direkt aus der Reaktionsmischung per HPLC an chiraler Phase bestimmt wurden.

Durch die nachfolgenden Beispiele soll die vorliegende Erfindung näher erläutert werden.

5 Beispiele:

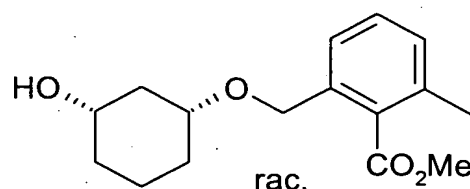
Alle isolierten Produkte bzw. Rohproduktgemische wurden durch ^1H -NMR- und Massen-Spektren bzw. per HPLC identifiziert.

Die optische Reinheit der Ester und Säuren wurde durch HPLC, z. B. an Chiralpak AD 250 X 4.6 (Daicel) bzw. Chiracel OD 250 x 4,6 bestimmt.

15 Zu Schema Ia:

Beispiel 1

Synthese von racemischem, cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylester



20

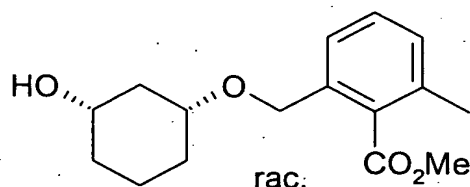
500 g (4.3 mol) cis-1,3-Cyclohexandiol wurden in 5 L NMP gelöst und mit 336 g (3.0 mol) Kalium-tert.-butylat (KOtBu) versetzt. Die Innentemperatur stieg auf 28 °C. Es wurde 30 min gerührt, dann wurde auf - 5 °C abgekühlt und mit 370 g (ca. 94 %ig, ca. 1.4 mol) 2-Bromomethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester tropfenweise versetzt. Man rührte 30 min und verdünnte dann mit 5 L Wasser. Nach dreimaligem Waschen mit je 3 L n-Heptan und Verwerfen der n-Heptan-Lösungen extrahierte man die verbliebene Wasserphase viermal mit je 2.5 L MTBE. Die vereinigten MTBE-Phasen wurden einmal mit 5 L Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und anschließend unter reduziertem Druck eingedampft. Man erhielt 234 g der

25

gewünschten Verbindung als gelbliches Öl, das ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion (z. B. eine Racematspaltung) eingesetzt wurde; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta = 1.27$ (m, 1 H), 1.45 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 3.47 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.58 (dd, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.27 (m, 1H).

Beispiel 2

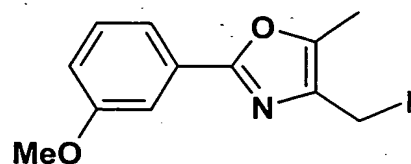
Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylester



490 g des rohen, racemischen cis 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylesters (s. Beispiel 1) wurden in 3.1 L Methylenchlorid und 850 mL Vinylacetat gelöst, mit 18 g Novozym 435 versetzt und bei 21-24 °C gerührt. Nach 28 h wurden weitere 2 g Novozym 435 zugegeben. Nach insgesamt 44 h wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet und das Filtrat unter reduziertem Druck eingedampft, 540 g wurden erhalten. Chromatographie des Rückstandes an ca. 6 kg Kieselgel (Essigsäureethylester/n-Heptan 1:1) ergab 184 g (1R,3S)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylester; > 98 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/ CH_3CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta = 1.27$ (m, 1 H), 1.45 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 3.47 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.58 (dd, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.27 (m, 1H), und 239 g des (1S,3R)-Acetats (93 % ee, HPLC an Chiralcel OD/20 250 x 4.6, 1 mL/min, Heptan/EtOH/ CH_3CN 100:1:0.5).

Beispiel 3

Synthese von 4-Iodomethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol



5

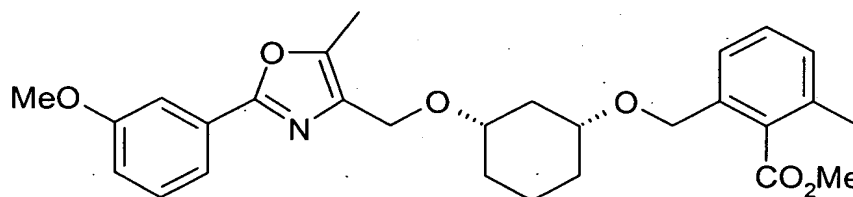
150.0 g (0.63 mol) 4-Chloromethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol

wurden in 2.7 L THF gelöst und mit 106 g (0.71 mol) NaI versetzt. Man rührte 4 h und ließ über Nacht stehen, saugte die Salze ab und engte das Filtrat im Vakuum ein. Nach ca. 1-2 Stunden wurde das gewünschte Iodid fest, Ausbeute: 216 g, mp 58-59 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.34 (s, 2 H), 6.97 (dd, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

15

Beispiel 4

Synthese von (1R,3S)-2-{3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester



20

184 g (0.66 mol) (1R,3S)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester (s. Beispiel 2) wurden in 2.2 L t-BuOMe gelöst. Man gab 88.0 g (ca. 55 %, 1.8 mmol) NaH hinzu und rührte 45 Minuten bei 20-22 °C. 282 g (83.8 mmol) 4-Iodomethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol (s. Beispiel 3)

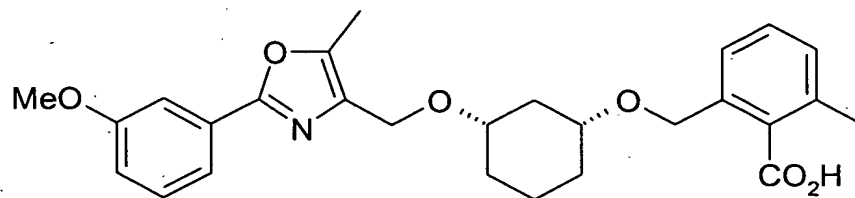
wurden zugegeben, 8 Stunden bei 22 °C gerührt und über Nacht stehen gelassen. Es wurden weitere 4 h gerührt und dann unter Kühlung vorsichtig zunächst 200 mL,

25

später weitere 1.5 L Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck eingengt. Man erhielt 383 g Rohprodukt, das an ca. 6 kg Kieselgel chromatographiert wurde (Dichlormethan/Aceton 19:1), Ausbeute: 199 g eines gelblichen Öls; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ = 1.15-1.32 (m, 4 H), 1.81 (m, 1 H), 2.00 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 3.27 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3 H), 3.90 (m, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 6.96 (m, 1 H), 7.12-7.35 (m, 4 H), 7.53 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

10 Beispiel 5

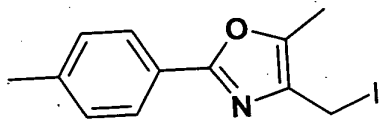
Synthese von (1R,3S)-2-{3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäure



- 15 199 g (0.41 mol) (1R,3S)-2-{3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester (s. Beispiel 4) wurden in 2 L Ethanol gelöst. Man gab 250 mL 33 %ige NaOH zu und erhitzte 15 Stunden zu Rückfluss. Ethanol wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in ca. 2 L Wasser gelöst und viermal mit jeweils 500 mL MTB-Ether gewaschen. Die wässrige Phase
- 20 wurde unter Kühlung mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert und das ölig ausfallende Produkt mit 1.5 L Essigester extrahiert. Die Essigester-Lösung wurde getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 1.2 L DIPE bei ca. 40 °C gelöst. Nach Kristallisation und Trocknen im Vakuum bei 60 °C erhielt man 132.5 g der gewünschten Carbonsäure; mp 103-105 °C; > 98 % ee (HPLC an
- 25 Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/ CH_3CN 90:7:1 + 0.1 % TFA); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ = 1.14-1.38 (m, 4 H), 1.80 (m, 1 H), 1.93 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.61 (m, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 4.68 (dd, 2 H), 6.98 (dd, 1 H), 7.17-7.36 (m, 4 H), 7.55 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H).

Beispiel 6

Synthese von 4-Iodomethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol



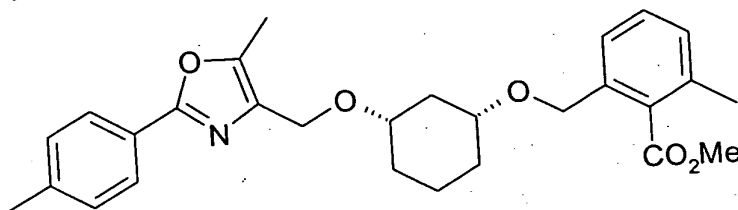
5

6.0 g 4-Chloromethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol wurden in 120 mL THF gelöst und mit 4.18 g (27.9 mmol) NaI versetzt. Man rührte 3.5 h, gab weitere 1.5 g NaI hinzu und erwärmte auf 35 °C. Nach 30 Minuten saugte man die Salze ab und engte das Filtrat im Vakuum ein; Ausbeute: 10.1 g, mp 104-105 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.29 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 4.34 (s, 2 H), 7.24 (d, 2 H), 7.88 (d, 2 H).

Beispiel 7

Synthese (1R,3S)-2-{3-[2-(4-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester

15



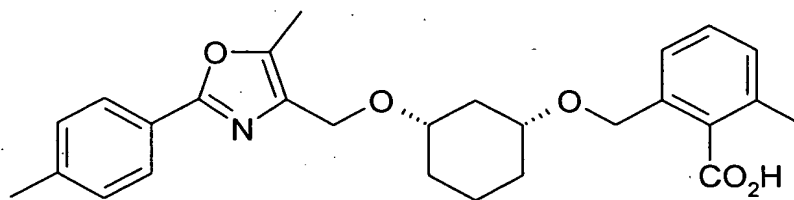
36.0 g (0.129 mol) (1R,3S)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester (s. Beispiel 2) wurden in 430 mL tBuOMe gelöst. Man gab 17.2 g (ca. 55 %, 0.35 mol) NaH hinzu und rührte 30 Minuten bei 23 °C. 55.1 g (0.166 mol) 4-Iodomethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol (Beispiel 6) wurden zugegeben. Nach 6 Stunden Rühren und Stehenlassen über 2 Tage gab man unter Kühlung 400 mL Wasser hinzu und trennte die organische Phase ab. Nach Trocknen (Na₂SO₄) und Einengen wurde das Rohprodukt (75 g) an Kieselgel (ca. 1 kg) chromatographiert (Dichlormethan/ Aceton 19:1), Ausbeute: 42 g des dialkylierten 1,3-Cyclohexandiollderivates als gelbliches Öl; ¹H-NMR (CDCl₃), δ = 1.16-1.31 (m, 4 H), 1.80 (m, 1 H), 1.97-2.1 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H),

25

2.40 (s, 3 H), 2.52 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 3.37 (m, 1H), 3.89 (s, 3 H), 4.47 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 7.13 (d, 1 H), 7.20-7.28 (m, 4 H), 7.88 (d, 1 H).

5 Beispiel 8

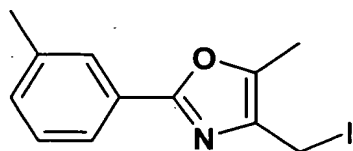
Synthese von (1R,3S)-2-{3-[2-(4-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäure



- 10 42.0 g (0.09 mol) (1R,3S)-2-{3-[2-(4-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester (s. Beispiel 7) wurden in 420 mL Ethanol gelöst. Man gab 45 mL 33 %ige NaOH zu und erhitze ca. 20 Stunden zu Rückfluss. Ethanol wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 500 mL Wasser gelöst und die Lösung viermal mit jeweils 100 mL MTB-Ether
- 15 gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert (pH 1) und das ölig ausfallende Produkt mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Lösung wurde getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 250 mL DIPE in der Wärme gelöst. Beim Abkühlen setzte die Kristallisation ein. Nach Beendigung der Kristallisation und Trocknen im Vakuum bei 60 °C erhielt
- 20 man 28.4 g der gewünschten Carbonsäure; mp 117-119 °C; > 98 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 90:7:1 + 0.1 % TFA); ¹H-NMR (CDCl₃), δ = 1.14-1.36 (m, 4 H), 1.80 (m, 1 H), 1.91 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.64 (m, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 4.68 (dd, 2 H), 7.17-7.30 (m, 5 H), 7.91 (d, 2 H).

Beispiel 9

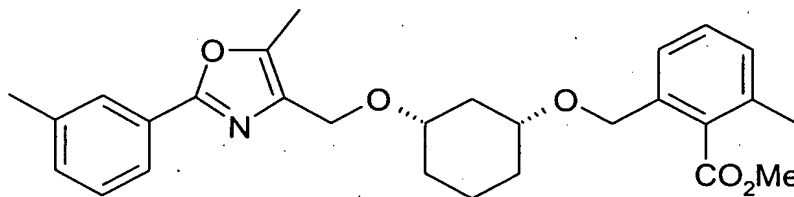
Synthese von 4-Iodomethyl-2-(3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol



- 5 6.0 g 4-Chloromethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol wurden in 120 mL THF gelöst und mit 4.5 g (30 mmol) NaI versetzt. Man rührte 5 h und ließ dann über Nacht stehen. Abtrennen des Feststoffes und Einengen des Filtrates im Vakuum ergab 10.2 g des gewünschten Iodids; mp ~ 32 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 4.34 (s, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H).
- 10

Beispiel 10

- 15 Synthese von (1R,3S)-2-{3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester

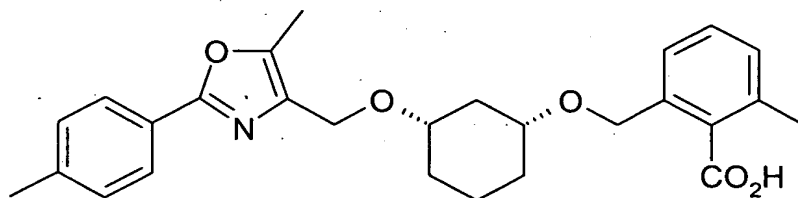


- 36.0 g (0.129 mol) (1R,3S)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester hergestellt durch stereoselektive Acetylierung von 250 g racemischen Alkohols (s. Beispiel 2), in 430 mL tBuOMe gelöst. Man gab 17.19 g (ca. 55 %, 0.35 mol) NaH hinzu und rührte 30 Minuten bei 20-22 °C. 55.1 g (0.166 mol) 4-Iodomethyl-2-(3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol (s. Beispiel 9) wurden zugegeben. Nach 6 Stunden Rühren und Stehenlassen über 2 Tage gab man unter Kühlung 400 mL Wasser hinzu und trennte die organische Phase ab. Nach
- 20
- 25 Trocknen (Na₂SO₄) und Einengen wurde das Rohprodukt (75 g) an Kieselgel (1.2 kg) chromatographiert (Dichlormethan/ Aceton 19:1), Ausbeute: 49 g (1R,3S)-2-{3-

[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ = 1.13-1.31 (m, 4 H), 1.80 (m, 1 H), 1.97-2.1 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.52 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 3.37 (m, 1H), 3.90 (s, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 7.12-7.33 (m, 4 H), 7.78 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H).

Beispiel 11

Synthese von (1R,3S)-2-{3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäure

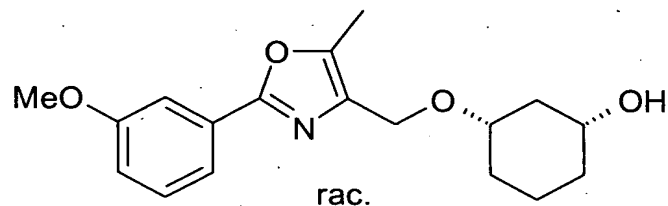


49.0 g (0.09 mol) (1R,3S)-2-{3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester (s. Beispiel 10) wurden in 500 mL Ethanol gelöst. Man gab 50 mL 33 %ige NaOH zu und erhitze ca. 14 Stunden zu Rückfluss. Ethanol wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 500 mL Wasser gelöst und die Lösung dreimal mit jeweils 150 mL MTB-Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert (pH 1) und das ölige Produkt mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Lösung wurde getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 250 mL DIPE in der Wärme gelöst. Beim Abkühlen setzte die Kristallisation ein. Nach Beendigung der Kristallisation und Trocknen im Vakuum bei 60 °C erhielt man 29.9 g der gewünschten Carbonsäure; mp 109-111 °C; ; > 98 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/ CH_3CN 90:7:1 + 0.1 % TFA); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ = 1.14-1.36 (m, 4 H), 1.80 (m, 1 H), 1.93 (m, 2 H), 2.40 (s, 2 x 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.64 (m, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 4.68 (dd, 2 H), 7.17-7.34 (m, 5 H), 7.81 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H).

Zu Schema IIa

Beispiel 12

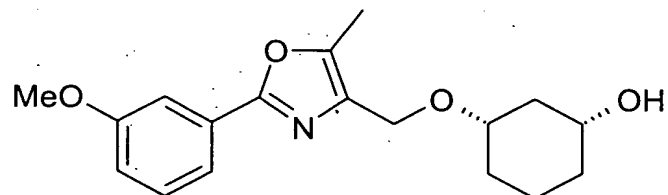
- 5 Racematspaltung von cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol



- 24.9 g des racemischen cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-
 10 cyclohexan-1-ols (hergestellt durch Alkylierung von cis-1,3-Cyclohexandiol mit 4-Iodomethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol) wurden in 100 mL Vinylacetat gelöst, mit 1.0 g Chirazyme L-2, Iyo., versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach etwa 30 Minuten wurde das Enzym abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeeengt, Rohprodukt: 25.8 g. Nach Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Essigester 10:1
 15 – 0:1) erhielt man 13.7 g (1S,3R)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol und 11.3 g der (1R,3S)-Acetylverbindung.

Beispiel 13

- 20 Herstellung von (1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol



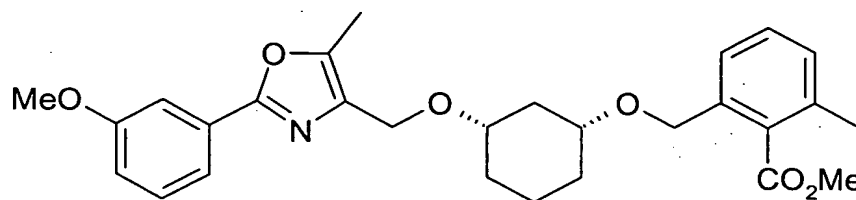
11.2 g des (1R,3S)-Acetats aus Beispiel 12 wurden in ca. 100 mL MeOH gelöst, mit

0.5 mL NaOMe (30 %ig) versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach 3.5 h wurde mit konzentrierter Essigsäure neutralisiert, mit Essigester aufgenommen, mit NaHCO₃ gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Filtration über Kieselgel (n-Heptan/ Essigester 10:1 – 0:1) erhielt man 8.8 g (1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ols mit

92 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 90:7:1 + 0.1 % TFA).

10 Beispiel 14

Synthese von (1R,3S)-2-{3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester

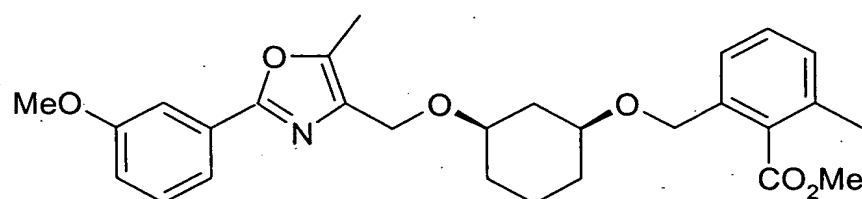


- 15 1.4 g (4.4 mmol) (1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol (s. Beispiel 13) wurden in 15 mL tBuOMe aufgenommen, bei 24-27 °C mit 1.20 g (10.7 mmol) KOtBu versetzt und ca. 30 Minuten gerührt. Man kühlte auf 0-5 °C ab, gab 1.89 g (ca. 94 %ig, ca. 7.4 mmol) 2-Bromomethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester tropfenweise zu und rührte zunächst 30 Minuten bei 0-5
- 20 °C. Ohne weitere Kühlung hatte die Reaktionsmischung nach 1.5 Stunden eine Temperatur von ca. 20 °C. Nach Rühren über Nacht und Zugabe von ca. 200 mg KOtBu war die Reaktion nach einer weiteren Stunde Rühren bei 22 °C beendet. Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum, Verteilen des Rückstandes zwischen Wasser und tBuOMe und Trocknen der produkthaltigen organischen Phase ergab
- 25 nach Einengen im Vakuum 1.6 g (1R,3S)-2-{3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester als gelbliches Öl; ¹H-NMR (CDCl₃), δ = 1.15-1.32 (m, 4 H), 1.81 (m, 1 H), 2.00 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 3.27 (m, 1H), 3.37 (m, 1H),

3.87 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 6.96 (m, 1 H), 7.12-7.35 (m, 4 H), 7.53-7.60 (m, 2 H).

5 Beispiel 15

Synthese von (1S,3R)-2-{3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester

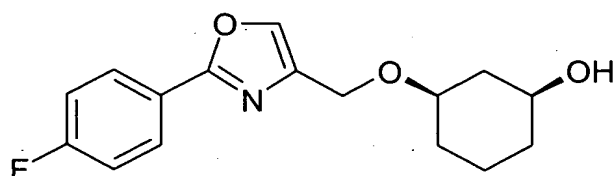


- 10 Ausgehend von (1S,3R)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol aus Beispiel 12 gelangt man durch Alkylierung analog Beispiel 14 zu (1S,3R)-2-{3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester; die ¹H-NMR-Daten stimmen mit denen in Beispiel 14 überein.

15

Beispiel 16

Racematspaltung von cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol, Herstellung von (1S,3R)- 3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol



20.

30 mg racemisches cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol wurden in etwa 3 mL Dichlormethan aufgenommen, mit 60 mg p-Nitrophenylacetat versetzt und mit 10 mg Novozyme 435 bei 20-23 °C gerührt. Nach 70 h wurde das immobilisierte Enzym abfiltriert. Die Bestimmung der optischen Reinheit direkt aus dem eingedampften Reaktionsgemisch ergab für (1S,3R)- 3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol > 95% ee (HPLC an Chiralpak AD 250 x 4.6;

25

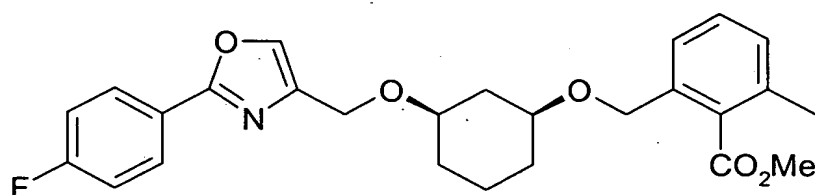
1 mL/min, Acetonitril) und für das (1R,3S)-Acetat 95 % ee (HPLC an Chiralpak AD 250 x 4.6, 1 mL/min, Acetonitril). Zur Isolierung von (1S,3R)- 3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol wurde das Rohgemisch an Kieselgel (EE/n-Heptan) chromatographiert; Ausbeute 12 mg, 96 % ee.

5

Beispiel 17

Synthese von (1S,3R)-2-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester

10



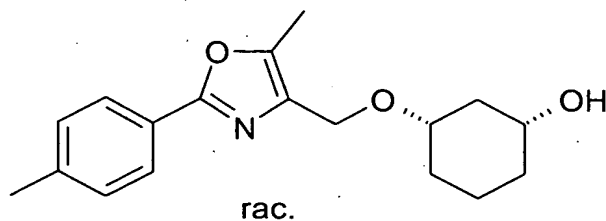
Ausgehend von (1S,3R)- 3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol aus Beispiel 16 gelangt man durch Alkylierung mit 2-Bromomethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester zu (1S,3R)-2-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester (s. Beispiel 35).

15

Beispiel 18

Racematspaltung von 3-[2-(4-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol

20



wobei $R^4 = p\text{-Me-}$, $R^5 = \text{H}$ und $R^3 = \text{Me}$)

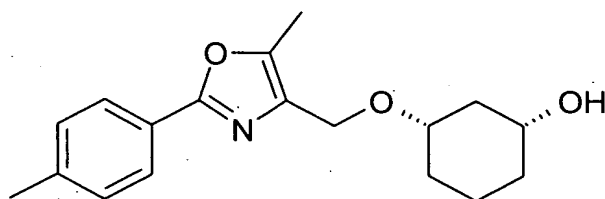
16.3 g des racemischen 3-[2-(4-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ols wurden in 100 mL Vinylacetat gelöst, mit 1.9 g Chirazyme L-2,

25

lyo., versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach etwa 30 Minuten wurde das Enzym abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeeengt, Rohprodukt: 16.6 g. Nach Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Essigester 10:1 – 0:1) erhält man 8.6 g (1S,3R)-3-[2-(4-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol und 6.8 g des (1R,3S)-Acetats.

Beispiel 19

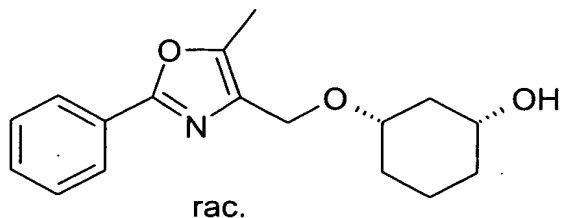
Herstellung von (1R,3S)-3-[2-(4-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol



6.8 g der (1R,3S)-Acetylverbindung aus Beispiel 18 wurden in ca. 65 mL MeOH gelöst, mit 0.32 mL NaOMe (30 %ig) versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach 4 h wurde mit Essigsäure neutralisiert, im Vakuum eingeeengt, mit Essigester aufgenommen, mit NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach Filtration über Kieselgel (n-Heptan/ Essigester 10:1 – 0:1) erhält man 8.8 g des gewünschten (1R,3S)-3-[2-(4-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ols mit 95 % ee (HPLC an Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/ EtOH/CH₃CN 90:7:1 + 0.1 % TFA).

Beispiel 20

Racematspaltung von cis-3-[2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol

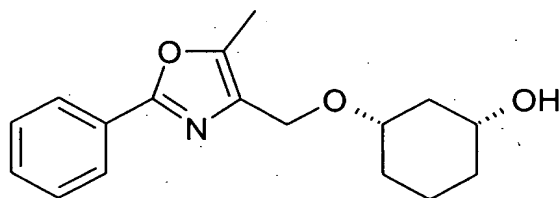


2.0 g racemisches cis-3-[2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol wurden in 50 mL Vinylacetat gelöst, mit 0.1 g Chirazyme L-2, lyo., versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach etwa 5 h wurde das Enzym abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Essigester 2:1 – 1:2) erhält man 1.0 g (1S,3R)-3-[2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol als hellgelber Feststoff und 0.96 g der acetylierten (1R,3S)-Verbindung als farbloses Öl.

10

Beispiel 21

Herstellung von (1R,3S)-3-[2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol

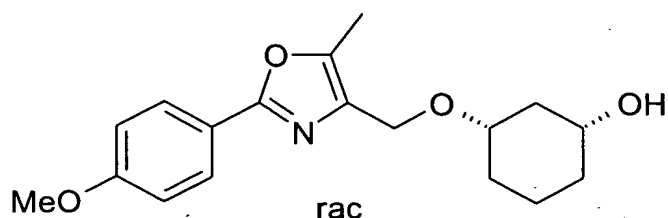


- 15 0.96 g der (1R,3S)-Acetylverbindung aus Beispiel 20 wurden in ca. 5-10 mL MeOH gelöst, mit 0.1 mL NaOMe (30 %ig) versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach 3 h wurde mit Essigsäure neutralisiert und im Vakuum eingeeengt, mit Essigester aufgenommen, mit gesättigter NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach Filtration über Kieselgel (n-Heptan/ Essigester 10:1 – 0:1) erhielt man 0.84 g des gewünschten (1R,3S)-3-[2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ols mit 95 % ee (HPLC an Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/ EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

25 Beispiel 22

Racematspaltung von cis-3-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol

39

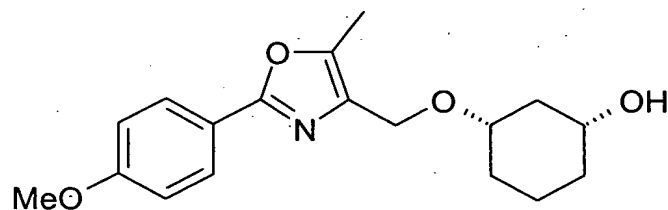


2.0 g des racemischen cis-3-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ols wurden in 50 mL Vinylacetat gelöst, mit 0.1 g Chirazyme L-2, lyo., versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach etwa 5 h wurde das Enzym abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Essigester 2:1 – 1:2) erhielt man 1.16 g (1S,3R)-3-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol und 0.79 g des (1R,3S)-Acetats.

10

Beispiel 23

Herstellung von (1R,3S)-3-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol

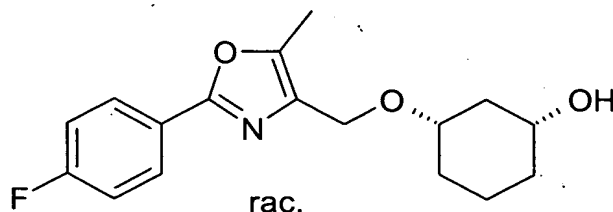


0.79 g Acetat aus Beispiel 22 wurden in ca. 5-10 mL MeOH gelöst, mit 0.1 mL NaOMe (30 %ig) versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach 3 h wurde mit verdünnter Essigsäure neutralisiert und im Vakuum eingeeengt, mit Essigester aufgenommen, mit gesättigter NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach Filtration über Kieselgel (n-Heptan/ Essigester 10:1 – 0:1) erhielt man 0.84 g (1R,3S)-3-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol als gelbes Öl mit 92 % ee (HPLC an Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/ EtOH/CH₃CN 90:7:1 + 0.1 % TFA).

25

Beispiel 24

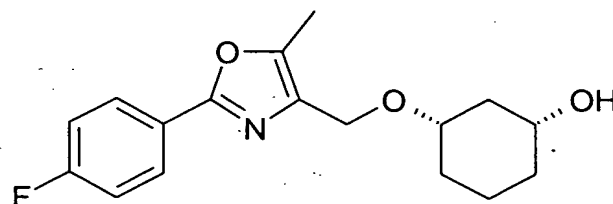
Racematspaltung von cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol



10 1.70 g racemisches cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol wurden in 50 mL Vinylacetat gelöst, mit 0.1 g Chirazyme L-2, Iyo., versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach etwa 1.5 h wurde das Enzym abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Essigester 5:1 – 1:1) erhielt man 1.0 g (1S,3R)-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol und 0.75 g des (1R,3S)-Acetats.

Beispiel 25

Herstellung von (1R,3S)-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol



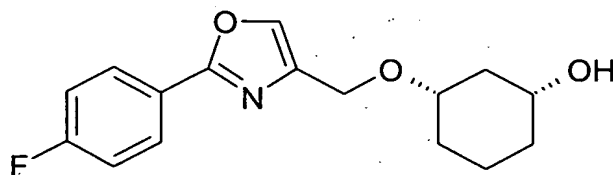
20 0.75 g Acetat aus Beispiel 24 wurden in ca. 30 mL MeOH gelöst, mit 0.2 mL NaOMe (30 %ig) versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach 1 h wurde mit verdünnter Essigsäure neutralisiert und im Vakuum eingeeengt, mit Essigester aufgenommen, mit gesättigter NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt, Ausbeute: 0.59 g (1R,3S)-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-

cyclohexan-1-ol als weißer Feststoff mit 94 % ee (HPLC an Chiralpak OD/19 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/ EtOH/CH₃CN 110:2:1 + 0.05 % TFA).

Zu Schema IIb

Beispiel 26

Stereoselektive Hydrolyse von Essigsäure-3-[2-(4-fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester, Herstellung von (1R,3S)-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol



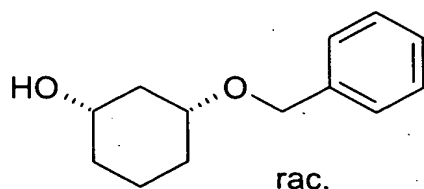
Ca. 10 mg racemische Essigsäure-3-[2-(4-fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester (hergestellt durch Umsetzung von 3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol mit Essigsäureanhydrid, analog der Synthese von Glutarsäure-mono-(3-benzyloxy-cyclohexyl)-ester, s. Beispiel 36) wurden in 2 mL Phosphatpuffer (0.1 M, pH = 7.0) und 2 mL DME aufgenommen und mit ca. 5 mg Chirazyme L-2, Iyo., bei 20-23 °C ca. 20-24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Die Bestimmung der optischen Reinheit ergab für (1R,3S)-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexan-1-ol 99.4 % ee (HPLC an Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Acetonitril) und für das (1S,3R)-Acetat 98.9 % ee (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6, 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 110:5:1 + 0.1 % TFA).

Zu Schema IIIa

Beispiel 27

Synthese von racemischem cis-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol

42

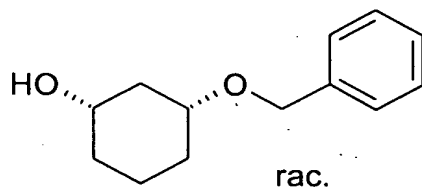


150.0 g (1.29 mol) cis-1,3-Cyclohexandiol wurden in 1.5 L NMP gelöst, mit 111.6 g (0.99 mol) Kalium-tert.-butylat (KOTBu) versetzt und bei 25-27°C gerührt. Nach etwa 30 Minuten wurde auf 0 °C abgekühlt und mit 78.1 g (0.46 mol) Benzylbromid tropfenweise versetzt. Man rührte 15 min bei ca. 0 °C und gab dann 1.5 L Wasser zu. Nach dreimaligem Waschen mit 700 mL n-Heptan und Verwerfen der n-Heptan-Lösungen extrahierte man die wässrige Lösung viermal mit 500 mL MTBE. Die vereinigten MTBE-Phasen wurden zweimal mit jeweils 1 L Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und anschließend unter reduziertem Druck eingedampft. Man erhielt 48.0 g der gewünschten Verbindung als klares, gelbes Öl; ¹H-NMR (CDCl₃), δ = 1.29 (m, 1 H), 1.43-1.93 (m, 6 H), 2.06 (m, 1 H), 2.55 (s (br.), 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.74 (br, 1 H), 4.55 (dd, 2 H), 7.25-7.36 (m, 5 H).

15

Beispiel 28

Racematspaltung von 3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol

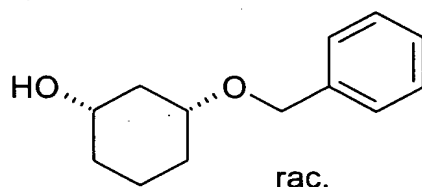


20.3 g cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol werden in 35 mL Vinylacetat und 125 mL Methylenchlorid gelöst, mit 2.0 g Novozym 435 versetzt und bei 20-23 °C 6 h gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Enzym abfiltriert. Eine Probe wurde entnommen und im Vakuum eingedampft. Der Enantiomeren-Überschusses von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug > 99 % (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), der

Enantiomeren-Überschuss des (1R,3S)-Acetats betrug 78 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/ CH₃CN 100:1:0.5).

Beispiel 29

5 Racematspaltung von 3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol



- 100.0 g cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol werden in 170 mL Vinylacetat und 630 mL Methylenchlorid gelöst, mit 5.0 g Novozym 435 versetzt und bei 20-23 °C 26 h gerührt. Das Enzym wurde abfiltriert, eine Probe wurde entnommen und im Vakuum eingedampft. Der Enantiomeren-Überschuss von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug > 99 % (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), der Enantiomeren-Überschuss des (1R,3S)-Acetats betrug 90 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/ CH₃CN 100:1:0.5).

Beispiel 30

- Isolierung von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol,
20 Trennung des Gemisches aus Acetat und Alkohol mit Pyridin-SO₃

- 1.9 g des Acetat/Alkohol-Rohgemisches aus der stereoselektiven enzymatischen Acetylierung von 3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol (aus Beispiel 29) wurden in 10 mL Pyridin und 2 mL DMF mit 2 g Pyridin-SO₃ bei 20-22°C gerührt. Nach 4 h war die Umsetzung des Benzylcyclohexanols zum Pyridinsalzes des Schwefelsäureesters nahezu quantitativ. Die Reaktionsmischung wurde mit 40 mL Wasser verdünnt und zweimal mit ca. 20 mL MTBE extrahiert. Die MTBE-Phasen enthalten quantitativ das unveränderte (1R,3S)-Acetat. Die verbleibende, Acetat-freie Wasserphase wurde im

Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit MTBE versetzt, das Sulfatierungsprodukt wurde fest; Ausbeute: 2.7 g

2.7 g des Pyridinsalzes des Schwefelsäureesters von (1S,3R)-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol wurden bei 55 °C 2 h in 45 mL THF, 4 mL Wasser und 1 mL konz.

Schwefelsäure gerührt. Man verdünnte mit 40 mL Wasser, gab ca. 10 mL MTBE zu, trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase einmal mit MTBE. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft; Ausbeute: 640 mg eines hellgelben Öls. Die NMR-Daten sind in Übereinstimmung mit den in Beispiel 16 genannten Daten; die Überprüfung der optischen Reinheit ergab > 99 % ee.

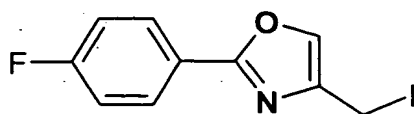
Beispiel 31

Isolierung von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol,
Trennung des Gemisches aus Acetat und Alkohol durch Extraktion

10 g des Acetat/Alkohol-Rohgemisches aus Beispiel 29 wurden in ca. 90 mL Methanol und ca. 70 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit jeweils ca. 50 mL n-Heptan gewaschen. Die vereinigten Heptan-Phasen (enthalten überwiegend das Acetat) werden mit 50 mL Methanol/Wasser 1:1 extrahiert. Die vereinigten Wasserphasen wurden nochmals mit n-Heptan gewaschen. Nach Einengen der wässrigen Phase erhielt man 3.6 g des gewünschten (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ols, das Einengen der vereinigten Heptan-Phasen ergab 5.5 g des (1R,3S)-Acetats.

Beispiel 32

Synthese von 4-Iodomethyl-2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol

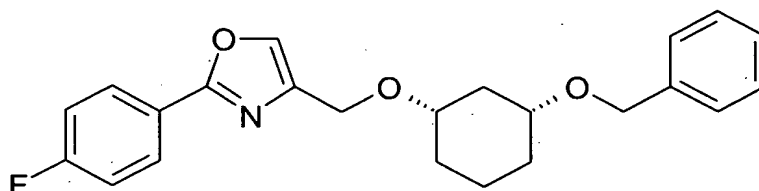


4.0 g (18.9 mmol) 4-Chloromethyl-2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol wurden in 80 mL THF gelöst und mit 3.18 g (21.2 mmol) NaI versetzt. Man rührte 3 h bei 20-23 °C und

- 5 etwa 12 bei 50 °C, saugte die Salze ab und engte das Filtrat im Vakuum ein, Ausbeute: 6.1 g. Das Produkte kristallisierte; mp 100-102 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 4.34 (s, 2 H), 6.97 (dd, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 8.03 (m, 2 H).

Beispiel 33

Synthese von (1S,3R)-4-(3-Benzoyloxy-cyclohexyl-1-oxymethy)-2-(4-fluor-phenyl)-oxazol



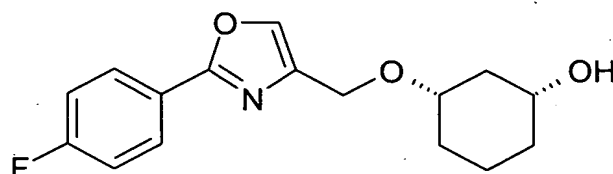
15

2.0 g (9.7 mmol) (1S,3R)-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol wurden in 35 mL tBuOMe gelöst. Man gab 1.3 g (ca. 55 %, 43.7 mmol) NaH hinzu und rührte 60 Minuten bei 22 °C. 3.9 g (12.9 mmol) 4-Iodomethyl-2-(4-fluor-phenyl)-oxazol (s. Beispiel20)

- 20 wurden zugegeben und etwa 3 Stunden bei 22-23 °C gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde weitere 11 h bei 22-23 °C gerührt. Unter Kühlung gab man Wasser zu (ca. 30 mL) und trennte die organische Phase ab. Trocknen (Na_2SO_4), Einengen (Rohausbeute: 4.5 g) und Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/ Aceton 19:1) ergab 2.4 g des gewünschten cis-konfigurierten, optisch reinen, dialkylierten 1,3-Cyclohexandiolderivates als weißen Feststoff; mp 61-62 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ = 1.11-1.39 (m, 4 H), 1.82 (m, 1 H), 2.07 (m, 2 H), 2.55 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.25-7.35 (m, 5 H), 7.63 (s, 1 H), 8.02 (m, 2 H).
- 25

Beispiel 34

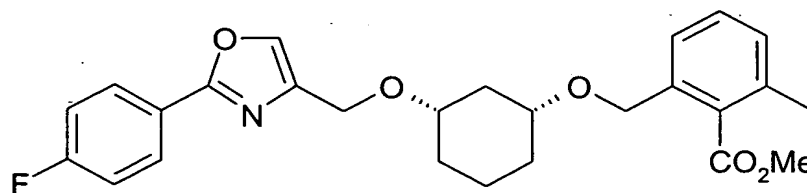
Synthese von (1R,3S)-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol durch
5 Hydrierung



2.4 g (1S,3R)-4-(3-Benzoyloxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-2-(4-fluor-phenyl)-oxazol
wurden in ca. 40 mL Methanol gelöst, mit einer Spatelspitze Pd/C (10%, mit 50 %
10 Wasser) versetzt bei 20-23 °C unter Normaldruck ca. 8 Stunden hydriert. Abfiltrieren
des Katalysators und Einengen der verbleibenden Lösung ergab 1.8 g des
gewünschten cis-konfigurierten, monoalkylierten 1,3-Cyclohexandiolderivates als
Öl, das bei Zugabe von DIPE kristallisierte; Ausbeute 1.6 g; mp 81-82 °C; ¹H-NMR
(CDCl₃), δ = 1.25-2.14 (m, 9 H), 3.63 (m, 1 H), 3.75 (m, 1H), 4.55 (dd, 2 H), 7.13 (m,
15 2 H), 7.64 (s, 1 H), 8.02 (m, 2 H); MS (DCI): 292.3 (100 %).

Beispiel 35

Synthese von (1R,3S)-2-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester
20



0.8 g (2.75 mmol) (1R,3S)-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol
(aus Beispiel 34) wurden in 10 mL tBuOMe aufgenommen, mit 0.78 g (6.95 mmol)
25 K₂CO₃ versetzt und ca. 30 Minuten bei 22-27 °C gerührt. Man kühlte auf

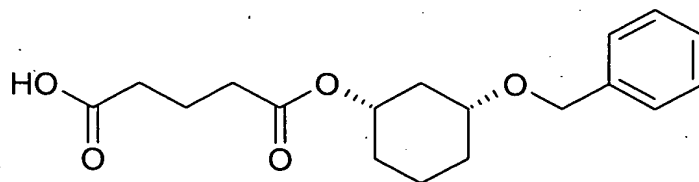
0-5 °C ab, gab 1.24 g (ca. 94 %ig, ca. 4.8 mmol) 2-Bromomethyl-6-methylbenzoesäuremethylester tropfenweise zu, rührte zunächst 2 Stunden bei 3 °C und eine weitere Stunde bei 20 °C. Über Nacht lässt man bei 18 - 21 °C rühren, dann

5 tBuOMe verteilt. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingengt; Ausbeute: 1.04 g (1R,3S)-2-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-1-oxymethyl}-6-methylbenzoesäuremethylester als gelbliches Öl; ^1H -NMR (CDCl_3), δ = 1.15-1.32 (m, 4 H), 1.82 (m, 1 H), 1.98- 2.1 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.50 (m, 1 H), 3.27 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.90 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H),
10 7.11 – 7.30 (m, 5 H), 7.63 (s, 1 H), 8.02 (m, 2 H).

Zu Schema IIIb

15 Beispiel 36

Synthese von Glutarsäure-mono-(3-benzyloxy-cyclohexyl)-ester



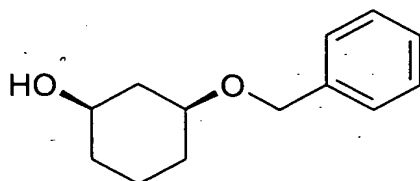
rac.

3.0 g 3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol, 2.15 g Glutarsäureanhydrid und 3.03 g

20 Triethylamin wurden in 25 mL Methylenchlorid bei 21-23 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz gab man auf Wasser, schüttelte aus und trocknete mit MgSO_4 . Nach Einengen im Vakuum erhielt man 4.3 g der gewünschten Verbindung; ^1H -NMR (CDCl_3), δ = 1.20-1.28 (m, 4 H), 1.82 (m, 1 H), 1.90-1.97 (m, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 2.32-2.42 (m, 5 H), 3.39 (m, 1 H), 4.55 (dd, 2 H), 4.69 (m, 1 H), 7.25-7.33 (m, 5
25 H), 8.7 (br., 1 H).

Beispiel 37

Stereoselektive Hydrolyse von Glutarsäure-mono-(3-benzyloxy-cyclohexyl)-ester,
Herstellung von (1R,3S)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol



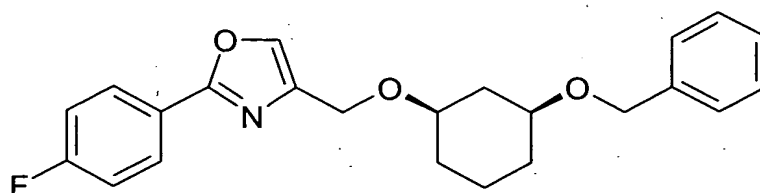
5

20 mg racemischer Glutarsäure-mono-(3-benzyloxy-cyclohexyl)-ester (aus Beispiel 36) wurden in 2 mL Phosphatpuffer, pH 8, und 3-5 Tropfen DME verteilt, mit 3-5 mg Novozym 435 versetzt und bei 21-23 °C gerührt. Nach ca. 50 % Umsatz wurde die Reaktionslösung zwischen gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und Essigester verteilt. Die Essigester-Phase wurde getrocknet und eingeeengt, Ausbeute: 5 mg (1R,3S)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol, der Enantiomerenüberschuß betrug >95 % (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

15

Beispiel 38

Synthese von (1R,3S)-4-(3-Benzyloxy-cyclohexyl-1-oxymethy)-2-(4-fluor-phenyl)-oxazol



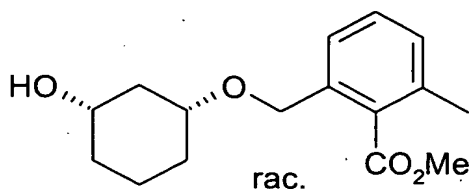
20 Ausgehend von (1R,3S)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol aus Beispiel 37 gelangt man durch Alkylierung mit 4-Iodomethyl-2-(4-fluor-phenyl)-oxazol (s. Beispiel 32) zu (1R,3S)-4-(3-Benzyloxy-cyclohexyl-1-oxymethy)-2-(4-fluor-phenyl)-oxazol (vgl. Beispiel 33).

25

Weitere Beispiele für die Alkylierung von cis-1,3-Cyclohexandiol

Beispiel 39

Synthese von racemischem cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester



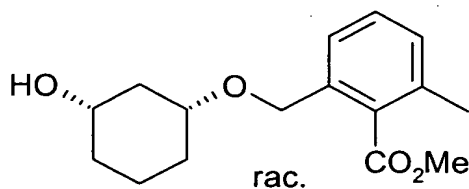
5

5 g (42.8 mmol) cis-1,3-Cyclohexandiol werden in 50 mL Dimethoxyethan (DME) gelöst, mit 3.36 g (30 mmol) Kalium-tert.-butylat (KOtBu) bei 20-23 °C versetzt und gerührt. Nach etwa 30 Minuten wird auf 5 °C gekühlt und 3.7 g (ca. 50 %ig) 2-Bromomethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester zugetropft. Man rührt 1 h bei 5-10 °C und dann über Nacht bei 20-23 °C. Man gibt Wasser und Methyl-tert.-butylether (MTBE) zu, rührt kräftig, trennt die Phasen, wäscht die wässrige Phase nochmals mit MTBE und engt die vereinigten organischen Phasen im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Essigsäure-ethylester/n-Heptan 1:1). Man erhält 600 mg der gewünschten Verbindung als leicht gelbes Öl, ¹H-NMR (CDCl₃), δ = 1.27 (m, 1 H), 1.45 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 3.47 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.58 (dd, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.27 (m, 1H).

20

Beispiel 40

Synthese von racemischem cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester



25

10.0 g (86 mmol) cis-1,3-Cyclohexandiol wurden in 150 mL Methyl-tert.-butylether (MTBE) aufgenommen, mit 6.72 g (59.9 mmol) Kalium-tert.-butylat (KOtBu) bei ca. 20 °C versetzt und gerührt. Nach etwa 30 Minuten wurde die Suspension auf 5 °C abgekühlt und mit 7.4 g (ca. 50 %ig) 2-Bromomethyl-6-methyl-

- 5 benzoessäuremethylester tropfenweise versetzt. Man rührte 1 h bei 0-5 °C, erwärmte auf 20-23 °C und ließ über Nacht rühren. Man gab Wasser zu, rührte kräftig, trennte die Phasen, wusch die organische Phase nochmals mit Wasser und engte dann die organische Phase im Vakuum ein. Der Rückstand (4.6 g) wurde an Kieselgel chromatographiert (Essigsäureethylester/n-Heptan 1:1). Man erhielt 1.2 g der
- 10 gewünschten Verbindung als leicht gelbes Öl, ¹H-NMR (CDCl₃), δ = 1.27 (m, 1 H), 1.45 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 3.46 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.58 (dd, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.27 (m, 1H).

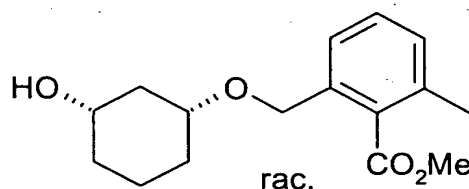
15

Weitere Beispiele für die Racematspaltung durch stereoselektive enzymatische Esterbildung (EB)

20

Beispiel 41

Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoessäuremethylester



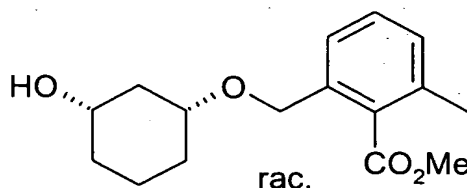
25

730 mg des racemischen cis 2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methylbenzoessäuremethylesters werden in 5 mL Methylenchlorid und 2 mL Vinylacetat gelöst, auf 38 °C erwärmt und mit 100 mg Novozym 435 versetzt.

Nach ca. 5 h wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet und die optische Reinheit des gebildeten Acetats und des nicht umgesetzten Alkohols per HPLC (HPLC_{Acetat}: Chiralcel OD 250 x 4.6, 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5; HPLC_{Alkohol}: Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA) bestimmt. Die Bestimmung der optischen Reinheit ergab für (3S,1R)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester 98 % ee und für das (3R,1S)-Acetat 86 % ee.

10 Beispiel 42

Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester



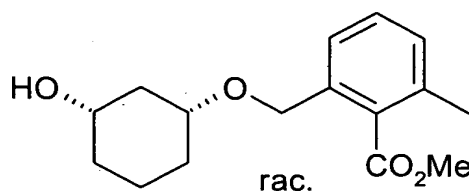
- 15 20 mg des racemischen cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylesters wurden in 2 mL Chlorbenzol und 1 mL Vinylacetat gelöst, bei 22-25 °C mit 8 mg Chirazyme L-2, Iyo. (Roche), versetzt und gerührt. Nach ca. 6 h wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet und die optische
- 20 Reinheit des gebildeten Acetats und des nicht umgesetzten Alkohols per HPLC (HPLC_{Acetat}: Chiralcel OD 250 x 4.6, 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5; HPLC_{Alkohol}: Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA) bestimmt: (3S,1R)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester 84 % ee und das (3R,1S)-Acetat 95 % ee.

25

Beispiel 43

Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester

52



1.0 g cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoatesäuremethylester wurden in 10 mL 1,2-Dichlorethan und 2 mL Vinylpropionat gelöst, mit 25 mg

5 Chirazyme L-2, Iyo. (Roche) versetzt und 40 h bei 21-24 °C gerührt. Abfiltrieren des Enzyms, Einengen des Filtrats im Vakuum und Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Essigsäureethylester/n-Heptan 1:1) ergab 0.49 g des (3R,1S)-

Propionats mit 92 % ee (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6, 1 mL/min,

Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5), ¹H-NMR (CDCl₃), δ = 1.13 (t, 3 H), 1.15-1.36 (m,

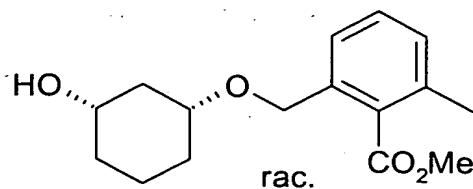
10 4 H), 1.79 (m, 1H), 1.91(m, 1H), 2.01(m, 1H), 2.30 (q, 2 H), 2.34 (s, 3H), 2.35 (m, 1 H), 3.34 (m, 1H), 3.90 (s, 3 H), 4.58 (dd, 2 H), 4.67 (m, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H) 7.26 (m, 1 H), sowie 0.3 g des nicht umgesetzten (3S,1R)-2-(3-Hydroxy-

cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoatesäuremethylesters mit 98 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA),

15 ¹H-NMR (CDCl₃), δ = 1.27 (m, 1 H), 1.45 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 3.47 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.58 (dd, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.27 (m, 1H).

20 Beispiel 44

Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoatesäuremethylester



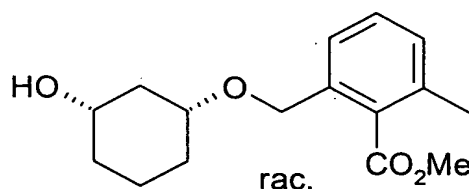
10 mg des racemischen cis 2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-

25 benzoatesäuremethylesters wurden in 1 mL Vinylacetat gelöst, mit ca. 4-6 mg Lipase

TL (Pseud. stutzeri, Meito Sangyo) versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach > 50 % Umsatz wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet und die optische Reinheit des nicht umgesetzten (3S,1R)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylesters: > 98 % ee (HPLC an Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

Beispiel 45

Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester



3.9 g des racemischen cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylesters wurden in 25 mL Methylenchlorid und 10 mL Vinylacetat gelöst, auf 45 °C erwärmt und mit 250 mg Novozym 435 versetzt.

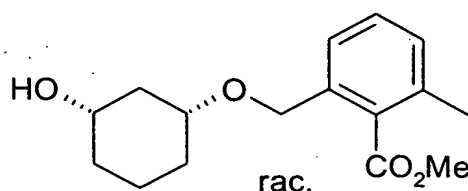
Nach ca. 45 % Umsatz wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet und die Reaktionsmischung eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Essigsäureethylester/n-Heptan 1:1) ergab 1.9 g des (3R,1S)-Acetats (> 95 % ee, HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6, 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN

100:1:0.5). und 1.9 g des nicht umgesetzten (3S,1R)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylesters (82 % ee, HPLC an Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

Beispiel 46

Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester

54

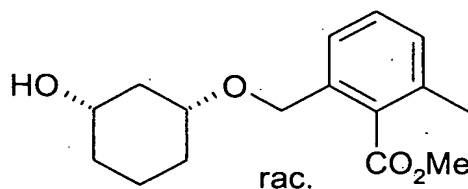


20 mg des racemischen cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methylbenzoessäuremethylesters wurden in 2 mL Toluol und 1 mL Vinylacetat gelöst, bei 20-23 °C mit 6-8 mg Chirazyme L-2, Iyo. (Roche), versetzt und gerührt. Nach ca. 45 % Umsatz wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet und die optische Reinheit des gebildeten (3R,1S)-Acetats bestimmt: 94 % ee (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6, 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5).

10

Beispiel 47

Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoessäuremethylester



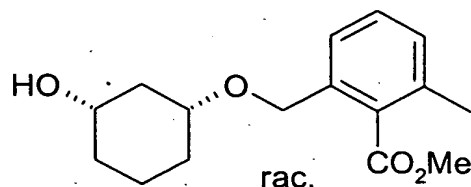
15

10 mg des racemischen cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methylbenzoessäuremethylesters wurden in 1 mL Vinylacetat gelöst, mit ca. 4-6 mg Lipase QL (Alcaligenes spec., Meito Sangyo) versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach ca. 52 % Umsatz wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet und die optische Reinheit des gebildeten Acetats und des nicht umgesetzten Alkohols bestimmt, ee des Acetats: 91 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6, 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5), ee des (3S,1R)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methylbenzoessäuremethylesters: > 98 % ee (HPLC an Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

25

Beispiel 48

Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester

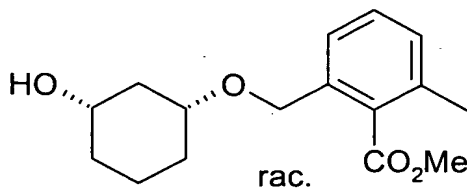


5 10 mg des racemischen cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylesters wurden in 1 mL Vinylacetat gelöst, mit ca. 4-6 mg Lipase /SL (Pseud. cepacia, Meito Sangyo) versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach ca. 52 % Umsatz wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet und
10 die optische Reinheit des gebildeten Acetats und des nicht umgesetzten Alkohols bestimmt, ee des Acetats: 90 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6, 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5), ee (3S,1R)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylesters: > 95 % ee (HPLC an Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

15

Beispiel 49.

Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester



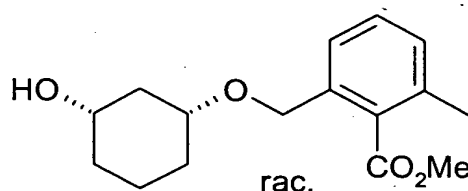
20

39 g cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester wurden in 250 mL Methylenchlorid und 50 mL Vinylacetat gelöst, auf 45 °C erwärmt und mit 1.0 g Novozym 435 versetzt. Nach 25 h wurden weitere 0.5 g Novozym 435
25 zugegeben. Nach weitere 6.5 h wurde das Enzym abfiltriert und die Reaktionsmischung eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an 630 g

Kieselgel (Essigsäureethylester/n-Heptan 1:1) ergab 18.2 g (3S,1R)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester (> 98 % ee, HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), ¹H-NMR (CDCl₃), δ = 1.27 (m, 1 H), 1.45 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 3.47 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.58 (dd, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.27 (m, 1H).

Beispiel 50

- 10 Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester

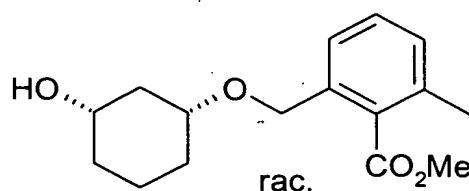


- 20 mg des racemischen cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylesters wurden in 2 mL THF und 1 mL Vinylacetat gelöst, bei 20-23 °C mit 6-8 mg Chirazyme L-2, Iyo. (Roche), versetzt und gerührt. Nach ca. 6 h wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet und die optische Reinheit des gebildeten Acetats und des nicht umgesetzten Alkohols per HPLC (HPLC_{Acetat}: Chiralcel OD 250 x 4.6, 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5; HPLC_{Alkohol}: Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA) bestimmt: ee des (3S,1R)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylesters 89 % und ee des (3R,1S)-Acetats 95 % und

25 Beispiel 51

Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester

57

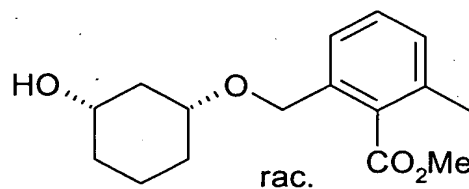


Ca. 15 mg des racemischen cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylesters wurden in 2 mL tert.-Butanol und

- 5 1 mL Vinylacetat gelöst, bei 20-23 °C mit ca. 6 mg Novozym 435 versetzt und gerührt. Nach ca. 24 h wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet und die optische Reinheit des gebildeten Acetats und des nicht umgesetzten
- Alkohols per HPLC bestimmt: (3R,1S)-Acetat 91 % ee (HPLC: Chiralcel OD 250 x 4.6, 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5); (3S,1R)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylester 96 % ee (HPLC: Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

Beispiel 52

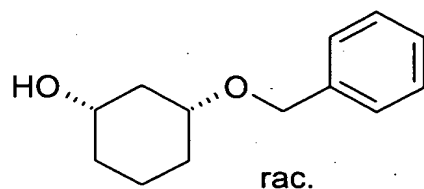
- 15 Racematspaltung von cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylester



- 10 mg des racemischen cis-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylesters wurden in 1 mL Vinylacetat gelöst, mit ca. 4-6 mg Lipase TL (Pseud. stutzeri, Meito Sangyo) versetzt und bei 20-23 °C gerührt. Nach > 50 % Umsatz wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet und die optische Reinheit des nicht umgesetzten Alkohols bestimmt: (3S,1R)-2-(3-Hydroxy-cyclohexyl-1-oxymethyl)-6-methylbenzoesäuremethylester > 98 % ee (HPLC an
- 25 Chiralpak AD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

Beispiel 53

Racematspaltung von cis-3-Benzzyloxy-cyclohexan-1-ol



5

35-40 mg racemisches cis-3-Benzzyloxy-cyclohexan-1-ol wurden in 0.5-1 mL Vinylacetat und 2-3 mL Methylenchlorid gelöst, mit ca. 8-10 mg Novozym 435

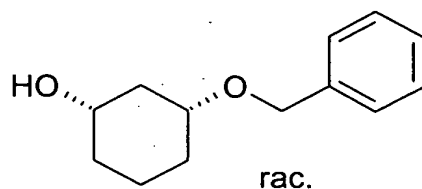
versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach 4 Tagen wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit des Alkohols (1S,3R)-3-

10 Benzzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug > 98 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), der ee des (1R,3S)-Acetats war 82 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5).

15

Beispiel 54

Racematspaltung von cis-3-Benzzyloxy-cyclohexan-1-ol

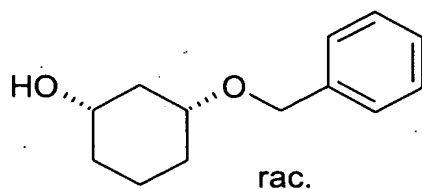


20 10 mg des racemischen cis-3-Benzzyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL THF gelöst, mit ca. 5 mg Lipase L-10 versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach ≥50 % Umsatz wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug ≥

25 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

Beispiel 56

Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol



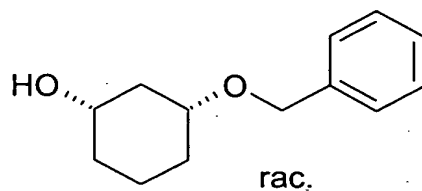
5

10 mg racemisches cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL Chlorbenzol gelöst, mit 10 mg Novozym 435 versetzt und bei 22-25 °C

gerührt. Nach 4 Stunden wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit des Alkohols (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexanol betrug 68 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), der ee des enantiomeren Acetats war 95 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5).

15 Beispiel 57

Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol

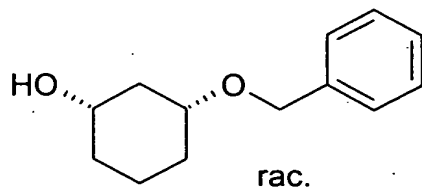


10 mg racemisches cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL Cyclohexan gelöst, mit ca. 5 mg Lipase QL versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach 24 Stunden wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug 94 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

25

Beispiel 58

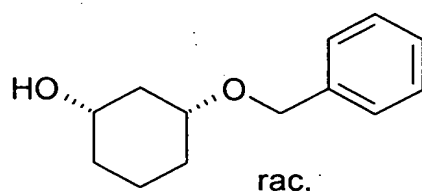
Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol



- 5 10 mg des racemischen cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL Toluol gelöst, mit 10 mg Novozym 435 versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach 4 Stunden wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug 70 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), der ee des (1R,3S)-Acetats war 95 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5).

Beispiel 59

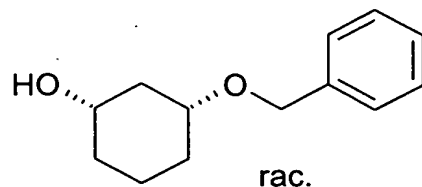
- 15 Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol



- 10 mg des racemischen cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL Cyclohexan gelöst, mit ca. 10 mg Novozym 435 versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach ca. 4 Stunden wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug 95 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), der ee des (1R,3S)-Acetats war 90 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5).

Beispiel 60

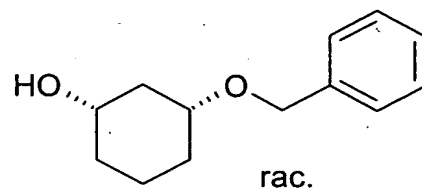
Racematspaltung von cis-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol



- 5 10 mg racemisches cis-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL Cyclohexan gelöst, mit ca. 5 mg Lipase L-10 versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach 24 Stunden wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol betrug > 95 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).
- 10

Beispiel 61

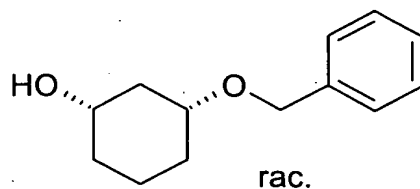
Racematspaltung von cis-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol



- 15 Ca. 10 mg des racemischen cis-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL THF gelöst, mit 10 mg Novozym 435 versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach 4 Stunden wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzoyloxy-cyclohexanol betrug 73 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/ CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), der ee des (1R, 3S)-Acetats war 94 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5).
- 20

Beispiel 62

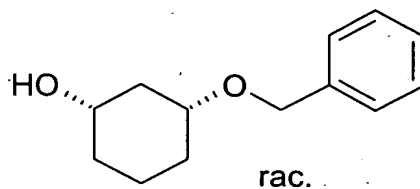
Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol



- 5 10 mg racemisches cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL Chlorbenzol gelöst, mit ca. 5 mg Lipase L-10 versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach ≥ 50 % Umsatz wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug ≥ 92 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).
- 10

Beispiel 63

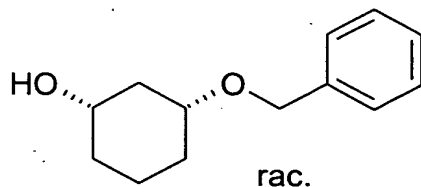
Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol



- 15 Ca. 10 mg des racemischen cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL Essigsäureethylester gelöst, mit ca. 10 mg Novozym 435 versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach 4 Stunden wurde die Reaktion durch
- 20 Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug 77 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), der ee des (1R,3S)-Acetats war 93 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5).

Beispiel 64

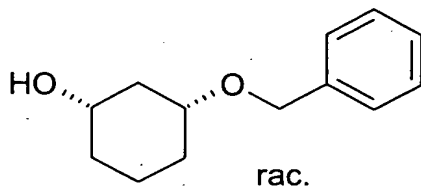
Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol



- 5 10 mg racemisches cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL Chlorbenzol gelöst, mit ca. 5 mg Lipase SL versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach ≥ 50 % Umsatz wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet.
- 10 Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug ≥ 87 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

Beispiel 65

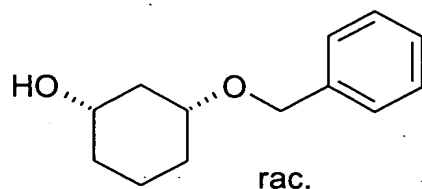
Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol



- 15 10 mg racemisches cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL Diisopropylether gelöst, mit 10 mg Novozym 435 versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach 4 Stunden wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet.
- 20 Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug 90 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/ CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), der ee des (1R,3S)-Acetats war 90 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5).

Beispiel 66

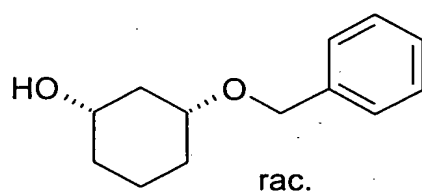
Racematspaltung von cis-3-Benzzyloxy-cyclohexan-1-ol



- 5 10 mg des racemischen cis-3-Benzzyloxy-cyclohexan-1-ol wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL MTBE gelöst, mit 10 mg Novozym 435 versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach 4 Stunden wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug 93 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), der ee des (1R,3S)-Acetats war 89 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5).

Beispiel 67

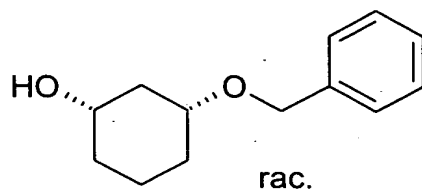
- 15 Racematspaltung von cis-3-Benzzyloxy-cyclohexan-1-ol



- 10 mg des racemischen cis-3-Benzzyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 1 mL Vinylacetat und 3 mL Cyclohexan gelöst, mit ca. 5 mg Lipase SL versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach 24 Stunden wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug > 90 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

Beispiel 68

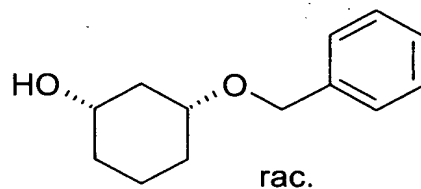
Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol



- 5 27 mg racemisches cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol wurden in 3 mL Methylenchlorid gelöst, mit 65 mg iso-Valeriansäureanhydrid und mit 11 mg Novozym 435 versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach 45-50 % Umsatz wurde die
- 10 Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug 87 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/ CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), der
- Enantiomerenüberschuss des (1R,3S)-iso-Valeriansäurederivats war > 95 % (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 100:1:0.5).

15 Beispiel 69

Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol

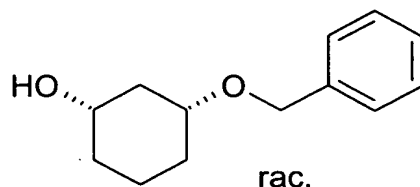


- 200 mg des racemischen cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 3 mL
- 20 Chlorbenzol gelöst, mit 100 mg Bernsteinsäureanhydrid und 10 mg Chirazyme L-2, lyo. versetzt und bei 25-27 °C gerührt. Nach 29 Stunden wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Aus einer eingedampften Probe wurde die optische Reinheit sowohl des nicht umgesetzten Substrates als auch des gebildeten Acylierungsprodukts bestimmt. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzyloxy-
- 25 cyclohexan-1-ol betrug > 98 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), die optische Reinheit des

Bernsteinsäurederivates betrug 94 % ee (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

5 Beispiel 70

Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol

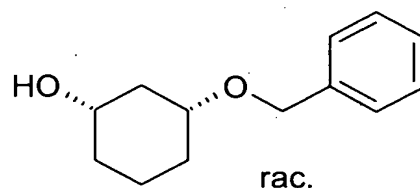


- 200 mg des racemischen cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 3 mL DME
 10 gelöst, mit 100 mg Bernsteinsäureanhydrid und 10 mg Chirazyme L-2, lyo. versetzt
 und bei 25-27 °C gerührt. Nach 29 Stunden wurde die Reaktion durch Abfiltrieren
 des Enzyms beendet. Aus einer eingedampften Probe wurde die optische Reinheit
 sowohl des nicht umgesetzten Substrates als auch des gebildeten
 Acylierungsprodukts bestimmt. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzyloxy-
 15 cyclohexan-1-ol betrug > 95 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min,
 Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), die optische Reinheit des
 Bernsteinsäurederivates betrug > 97 % ee (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1
 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

20

Beispiel 71

Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol



- 25 200 mg des racemischen cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 3 mL THF
 gelöst, mit 100 mg Bernsteinsäureanhydrid und 10 mg Chirazyme L-2, lyo. versetzt

und bei 25-27 °C gerührt. Nach 29 h wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Aus einer eingedampften Probe wurde die optische Reinheit sowohl des nicht umgesetzten Substrates als auch des gebildeten

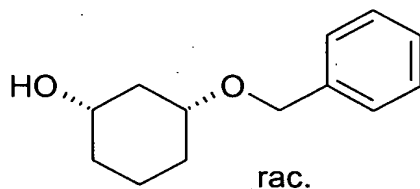
Acylierungsprodukts bestimmt. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzoyloxy-

- 5 cyclohexan-1-ol betrug 84 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), die optische Reinheit des Bernsteinsäurederivates betrug > 95 % ee (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

10

Beispiel 72

Racematspaltung von cis-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol

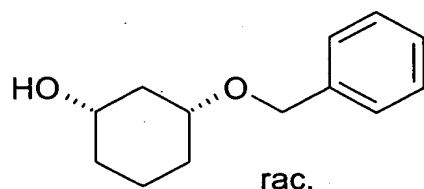


- 15 200 mg des racemischen cis-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 3 mL Methylenchlorid gelöst, mit 100 mg Bernsteinsäureanhydrid und 10 mg Chirazyme L-2, lyo., versetzt und bei 25-27 °C gerührt. Nach 29 h wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Aus einer eingedampften Probe wurde die
- 20 optische Reinheit sowohl des nicht umgesetzten Substrates als auch des gebildeten Acylierungsprodukts bestimmt. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol betrug > 98 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), die optische Reinheit des Bernsteinsäurederivates betrug 88 % ee (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

25

Beispiel 73

Racematspaltung von cis-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol

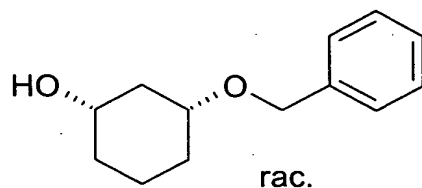


200 mg des racemischen cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 3 mL Aceton gelöst, mit 100 mg Bernsteinsäureanhydrid und 10 mg Chirazyme L-2, lyo. versetzt und bei 25-27 °C gerührt. Nach 29 h wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Aus einer eingedampften Probe wurde die optische Reinheit sowohl des nicht umgesetzten Substrates als auch des gebildeten

Acylierungsprodukts bestimmt. Die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol betrug > 99 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA), die optische Reinheit des Bernsteinsäurederivates betrug 78 % ee (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

Beispiel 74

Racematspaltung von cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ol,
Trennung von Alkohol und Bernsteinsäurederivat



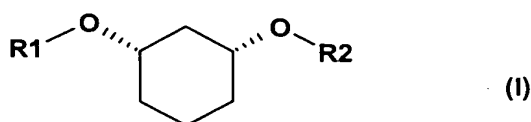
8.15 g (39.5 mmol) des racemischen cis-3-Benzyloxy-cyclohexan-1-ols wurden in 120 mL THF gelöst, mit 3.9 g (39.0 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 390 mg Chirazyme L-2, lyo. versetzt und bei 22-25 °C gerührt. Nach ca. 40 % Umsatz wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms beendet. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit tBuOMe aufgenommen und dreimal mit jeweils 100 mL ges. wässriger NaHCO₃-Lösung intensiv extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt; Ausbeute:

4.4 g; die optische Reinheit von (1S,3R)-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol betrug 70 % ee (HPLC an Chiralpak AD-H 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA). Die optische Reinheit des in den vereinigten Wasserphasen gelösten Bernsteinsäurederivates betrug > 99 % ee (HPLC an Chiralcel OD 250 x 4.6; 1 mL/min, Heptan/EtOH/CH₃CN 25:1:0.5 + 0.1 % TFA).

Durch Behandeln mit konz. Natronlauge wurde die wässrige Lösung des Bernsteinsäurederivats chemisch hydrolysiert. Das gebildete (1R,3S)-3-Benzoyloxy-cyclohexan-1-ol wurde mit tBuOMe extrahiert; Ausbeute: 2.9 g.

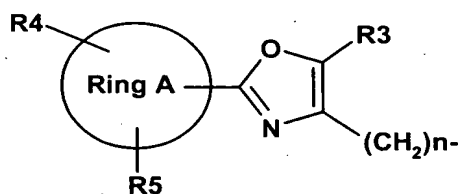
Patentansprüche:

- 5 1. Verfahren zur Herstellung einer chiralen, nicht racemischen Verbindung der Formel I



10 mit:

R1



15 worin bedeuten:

Ring A Phenyl, 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein bis vier Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C₃-C₈)-Cycloalkyl;

20

R3 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;

25

R4, R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, OCF₂H, OCF₂-CF₃, OCF₂-CHF₂, SCF₃, O-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-Alkyl;

n 1 bis 3;

und

5 R^2 (C_1 - C_8)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O, CO, S, SO oder SO_2 ersetzt sein können, und Alkyl ein bis dreifach substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH_3)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C_1 - C_6)-Alkyl, COOH, CO-Benzoxo, CO-O(C_1 - C_6)-Alkyl, Tetrazol oder Indol und (C_6 - C_{10})-Aryl, die beide wiederum durch F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH_3)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C_1 - C_6)-Alkyl, COOH, CO-Benzoxo, CO-O(C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl oder Tetrazol substituiert sein kann, oder;

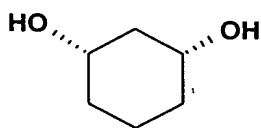
15 R^2 eine OH-Schutzgruppe (SG), wie z.B. Benzyloxymethyl, Benzyl, para-Methoxybenzyl oder tert.-Butyl-dimethylsilyl;

dadurch gekennzeichnet, dass man

20 A)

a) Alkylierung (Alk-R² / Alk-SG)

cis-1,3-Cyclohexandiol der Formel (II)



(II)

25

mit einer Verbindung der Formel (III)

30

X^1 - R^2 (III)

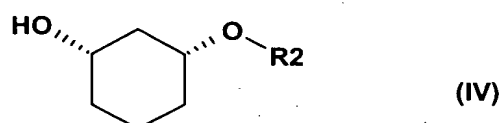
worin R2 wie oben definiert ist und

X¹ für Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf steht;

5

in Gegenwart von Basen in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt zu einer racemischen Verbindung der Formel (IV),

10



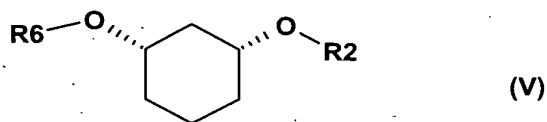
worin R2 wie oben definiert ist;

15 b1) Enzymatische Esterbildung (EB) + Trennung (T)

die erhaltene Verbindung der Formel (IV) einer stereoselektiven enzymatischen Esterbildung (EB) unterwirft, wobei die Alkohole in einem organischen Lösungsmittel mit einem Acyldonor und dem Enzym versetzt und die resultierende Mischung bei –

20

20 bis 80 °C gerührt wird und nach Ablauf der Reaktion das eine Stereoisomere als Ester der Formel (V)



25 worin

R⁶ C(=O)-(C₁-C₁₆)-Alkyl, C(=O)-(C₂-C₁₆)-Alkenyl, C(=O)-(C₃-C₁₆)-Alkynyl, C(=O)-(C₃-C₁₆)-Cycloalkyl, wobei ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein und substituiert sein können mit 1-3

Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Phenyl und CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, CO-O(C₂-C₄)-Alkenyl, die wiederum substituiert sein können mit 1-3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, CF₃ bedeutet, und

5

R2 wie oben definiert sind,

und das andere Stereoisomere unverändert als Alkohol der Formel (IV) vorliegt, und daher durch Ausnutzung ihrer unterschiedlichen chemischen bzw.

10 physikochemischen Eigenschaften voneinander getrennt wird (Trennung T)

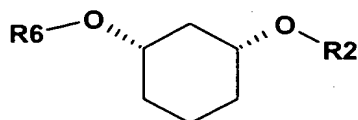
oder

b2) Enzymatische Esterspaltung [= Chemische Veresterung (CV) + Enzymatische Spaltung (ES)] + Trennung (T)

15

die erhaltene Verbindung der Formel (IV) einer stereoselektiven enzymatischen Esterspaltung unterwirft, wobei der racemische Alkohol zunächst durch chemische Veresterung (CV), z. B. mittels Säurechlorid R6-Cl oder Säureanhydrid R6-O-R6 in Gegenwart von Basen in den racemischen Ester der Formel (V)

20



(V)

worin R6 und R2 wie oben definiert sind,

25

überführt wird, der dann zur Durchführung der stereoselektiven enzymatischen Esterspaltung (ES) in homogenem oder heterogenem, wässrigem, wässrig-organischem oder organischem Medium aufgenommen und in Gegenwart eines Enzyms im Falle der Hydrolyse mit Wasser und im Falle der Alkoholyse mit einem Alkohol bei einer Temperatur von 10 - 80 °C zur Reaktion gebracht wird, nach deren

30

Ablauf das eine Stereoisomere als Alkohol der Formel (IV) und das andere unverändert als Ester der Formel (V) vorliegt und somit wie unter b1) beschreiben voneinander getrennt werden kann, wobei

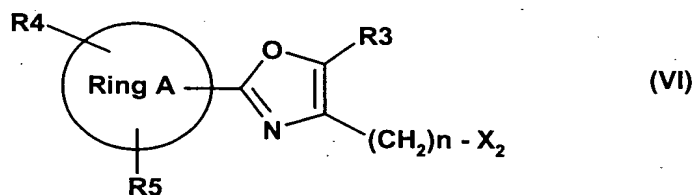
- 5 das als Alkohol anfallende Enantiomere der Formel (IV) wie unter d) beschrieben weiter verarbeitet wird, oder.

c) Chemische Hydrolyse (CH)

- 10 das als Ester anfallende Enantiomere der Formel (V) zum chemisch enantiomeren Alkohol nach bekannten Verfahren verseift und

d) Alkylierung (Alk-R1)

- 15 weiter mit einer Verbindung der Formel (VI)



20

worin

Ring A, R3, R4, R5 und n wie oben definiert sind und

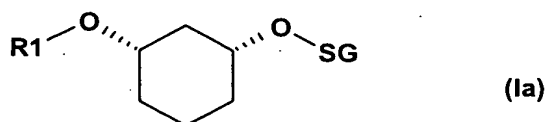
- 25 X^2 Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf bedeutet;

in Gegenwart von Basen in einem geeigneten Lösungsmittel zu der Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird, und

e) Abspaltung der Schutzgruppe SG (AbSG)

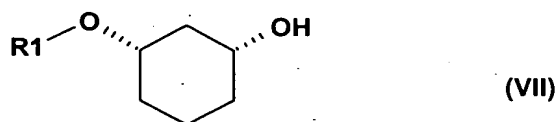
falls R2 für eine OH-Schutzgruppe (SG) steht wie oben unter R2 definiert, die Verbindung der Formel (Ia)

5



worin R1 und SG wie oben definiert sind,

10 durch Abspaltung der Schutzgruppe nach bekannten Verfahren in eine Verbindung der Formel (VII)

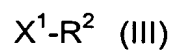


15 worin R1 wie oben definiert ist, überführt,

f) Alkylierung (Alk-R2)

die anschließend mit einer Verbindung der Formel (III),

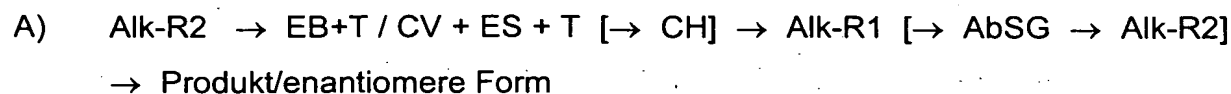
20



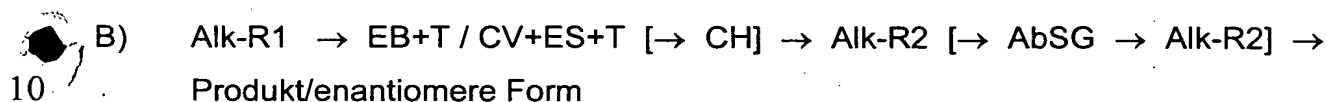
worin X1 und R2 wie oben definiert sind,

25 in Gegenwart von Basen in einem geeigneten Lösungsmittel zu einer Verbindung der Formel (I), dem Produkt bzw. der enantiomeren Form, umgesetzt wird,

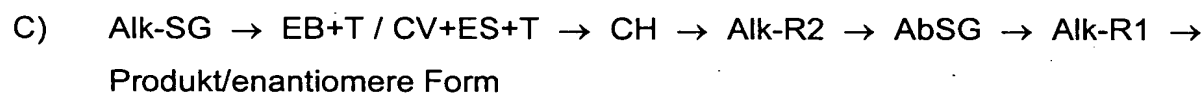
wobei es auch möglich ist, die Reihenfolge der einzelnen Reaktionsschritte wie vorstehend unter A) beschrieben:



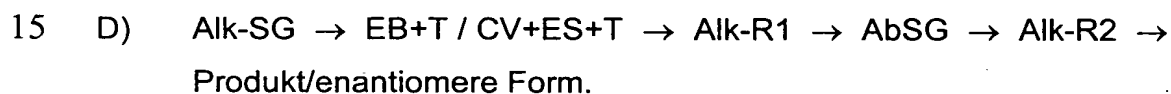
zu ändern in:



oder



oder

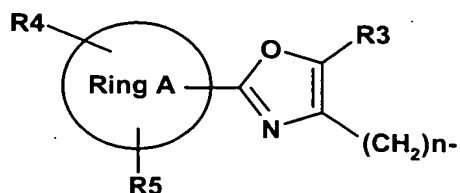


20 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verfahren
C) und D) angewendet werden.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass eine
Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, worin stehen:

25

R1 für



mit

Ring A Phenyl, 5 – 12 gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, annellierter/bicyclischer 8 bis 14 gliedriger aromatischer Ring, (C₃-C₈)-Cycloalkyl;

R3 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;

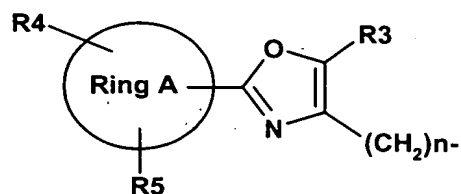
R4, R5 H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

n 1 bis 2 und

R2 (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, S, SO oder SO₂ ersetzt sein können, und Alkyl ein bis dreifach substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-Benzoyl, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, Tetrazol oder Indol und (C₆-C₁₀)-Aryl, die beide wiederum durch F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-Benzoyl, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder Tetrazol substituiert sein kann.

4. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, worin stehen:

R1 für



mit

Ring A Phenyl;

5

R3 (C₁-C₄)-Alkyl;R4, R5 H, (C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl;

10 n 1 und

15 R2 (C₁-C₄)-Alkyl, wobei in den Alkylgruppen ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch O ersetzt sein können, und Alkyl ein oder zweifach substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHBoc, NH-CO-C(CH₃)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-Benzoxo, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, Tetrazol oder Indol und (C₆-C₁₀)-Aryl, die beide wiederum durch F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHAc, NHTs, NHBoc, NHCbz, NH-CO-C(CH₃)₃, Hydroxyl, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-Benzoxo, CO-O(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder Tetrazol

20 substituiert sein kann.

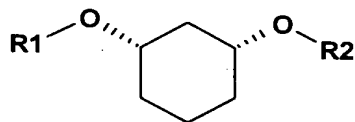
Zusammenfassung:

Verfahren zur Herstellung der enantiomeren Formen von cis-konfigurierten 1,3-

5 Cyclohexandiol-Derivaten

Es ist ein Verfahren zur Herstellung chiraler, nicht-racemischer, cis-konfigurierter 1,3-disubstituierter Cyclohexanole der

10 Formel (I)



(I)

worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, mittels enzymatischer Racematspaltung beschrieben.